

Universität Mannheim

Sensibilisierungsprozesse in der Schmerzverarbeitung und ihre pharmakologische Beeinflussung

**Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades einer Doktorin
der Sozialwissenschaften der Universität Mannheim**

**Vorgelegt von
Dipl.-Psych. Martina Rabuffetti-Lehle**

Fakultät für Sozialwissenschaften

Referent: Prof. Dr. Rupert Hölzl

Koreferent: Prof. Dr. Werner W. Wittmann

Dekan: Prof. Dr. Josef Brüderl

Tag der Disputation: 16.11.2006

Vorwort

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen der Klinischen Forschergruppe Heidelberg-Mannheim mit dem DFG-Projekttitle „Neuronale Plastizität und Lernprozesse bei der Schmerzchronifizierung: Grundlagen, Prävention und Therapie“ (KFG 107), Teilprojekt 4 an der Universität Mannheim unter der Leitung von Prof. Dr. R. Hölzl. In der ersten Förderperiode von 2001-2004 wurde die Grundlagenforschung über zentrale Sensitivierung bei chronischen Schmerzen mit klinischen Studien über psychosoziale Chronifizierungsfaktoren und Komorbidität („Stress“) verknüpft. Dabei spielte die affektive Schmerzreaktion und ihre sekundäre Verarbeitung eine wichtige Vermittlerrolle. Dies galt besonders für die verbreiteten Syndrome „unspezifischer“ muskuloskelettaler und viszeraler Schmerzen, die eine hohe psychische Komorbidität und eine enge Beziehung zu stressbedingten Erkrankungen aufweisen. Ziel des Projekts war es, diese Beziehungen mit psychophysikalischen Methoden, bildgebenden Verfahren und klinischen Studien vergleichend zu untersuchen und die zerebralen Mechanismen zu erforschen, mittels derer psychosoziale Faktoren zu neuroplastischen Veränderungen im Laufe der Chronifizierung beitragen. In Verbindung mit den Projekten der Forschergruppe, die sich mit zentraler Sensitivierung und kortikaler Reorganisation befassen, sollen langfristig neue Ansätze für Behandlung und Prävention chronischer Schmerzen entwickelt werden.

Die Hauptstudie der vorliegenden Arbeit (Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden) entstand in Zusammenarbeit mit dem Institut für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin (Leiter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Klaus van Ackern). Für die gute Zusammenarbeit mit den ärztlichen Kollegen bei der Verabreichung des Ketamin (Venenzugänge legen) möchte ich mich im Besonderen bei Herrn PD Dr. med. Chrsitoph Konrad bedanken.

Danken möchte ich auch der Firma Gödecke-Parke Davis GmbH (Freiburg) für die uneingeschränkte Projektförderung in Form der Bereitstellung der Testsubstanzen und der Verblindung im Rahmen der pharmakologischen Studie. Das Zustandekommen dieser Arbeit verdanke ich im Besonderen Herrn Prof. Dr. Rupert Hölzl, der mich ermutigte, ein Hochschulsonderprogramm-III- Stipendium für Frauen in der Wissenschaft zur Erstellung einer Dissertation zu beantra-

gen. Ihm und Herrn Prof. Dr. Hans Irtel möchte ich an dieser Stelle für Ihren Einsatz beim Verfassen der notwendigen Gutachten danken, die mir die Beantragung und Verlängerung des Stipendiums ermöglichten und somit letztlich auch die Fertigstellung dieser Arbeit garantierten.

Darüber hinaus stellte mir bei persönlichen Gesprächen Herr Prof. Dr. Rupert Hölzl sein umfangreiches Wissen in Theorie und Praxis zu der vorliegenden Thematik zur Verfügung und gab mir wichtige richtungsweisende Anregungen.

Großen Dank möchte ich auch an Herrn PD Dr. Dieter Kleinböhl aussprechen, der mich insbesondere bei der Entwicklung und Planung der Experimente (Psychophysik und fMRI) unterstützte und dessen fachliches Wissen und kompetente Hilfestellungen mir wichtige Anregungen zur Bearbeitung der Themen boten.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Andreas Möltner, der mir beratend bei den statistischen Auswertungen zur Seite stand.

Dankbar bin ich auch allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern und allen wissenschaftlichen Hilfskräften des Otto-Selz-Institutes, Labor für Klinische Psychophysiologie (Leiter: Prof. Dr. Rupert Hölzl), die bereit waren, an der Studie teilzunehmen.

Die Physiker Dr. Heiko Meyer und Dr. Michael Amann (Leiter der Abteilung Medizinische Physik in der Radiologie: Prof. Dr. Dr. Wolfhard Semmler; Leiter der Arbeitsgruppe Funktionelle Physiologie und Bildgebung mit der MR: Prof. Dr. Lothar Schad, Universität Heidelberg) unterstützten mich bei der Durchführung der Experimente zu meiner Pilotstudie zur funktionellen Bildgebung.

Für die Unterstützung zu Hause möchte ich mich bei meiner Mutter Felicitas Lehle und meiner Schwester Britta Lehle bedanken, die jederzeit bereit waren, mir den Rücken zur Fertigstellung der Arbeit freizuhalten.

INHALT

Seite

I	Abbildungsverzeichnis.....	10
II	Tabellenverzeichnis.....	17
III	Abkürzungsverzeichnis.....	21
1	Theoretische Grundlagen.....	23
1.1	Einleitung.....	23
1.2	Neurophysiologie der Schmerzverarbeitung.....	27
1.2.1	Periphere und spinale Reizleitung.....	27
1.2.2	Neurophysiologie der Sensibilisierung.....	28
1.2.3	Zerebrale Schmerzverarbeitung.....	31
1.3	Schmerzsensibilisierung.....	35
1.3.1	Sensibilisierungsprozesse in der Schmerzverarbeitung.....	35
1.3.2	Psychophysik der Sensibilisierung.....	37
1.4	Chronifizierung von Schmerz.....	40
1.4.1	Neurophysiologische Sensibilisierungsprozesse bei der Schmerzchronifizierung.....	40
1.4.2	Psychologische Mechanismen der Schmerzchronifizierung....	46
1.5	Beeinflussbarkeit der Schmerzsensibilisierung und Chronifizierung...	53
1.5.1	Pharmakologische Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung und Schmerzchronifizierung.....	53
1.5.2	Ketamin.....	57
1.6	Funktionelle Bildgebung der Schmerzverarbeitung.....	59

2. Ziele und Fragestellungen.....	60
2.1 Teilstudie: Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I).....	62
2.2 Pilotstudie: Funktionelle Bildgebung der Schmerzwahrnehmung (Studie II).....	64
2.3 Hauptstudie: Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden (Studie III).....	65
3 Allgemeine Methodik.....	70
3.1 Stichproben.....	70
3.2 Apparatur.....	72
3.2.1 Reizgerät Laborstudien (PATH-Tester).....	72
3.2.1.1 Schätzskalen.....	76
3.2.2 Reizgerät MR-Studien (TSA 2001).....	79
3.2.2.1 MR-Apparatur.....	80
3.3 Psychophysikalische Prozeduren.....	84
3.3.1 Psychophysikalische Schwellen.....	84
3.3.2 Duale Sensibilisierungsprozedur.....	85
3.3.3 Kontinuierliche Größenschätzung.....	89
3.4 Psychologische Moderatorvariablen.....	95
3.5 Design der Teilstudien.....	98
4 Teilstudie :	
Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung	
(Studie I).....	99
4.1 Spezielle Methodik.....	100
4.1.1 Stichprobe.....	100

	Seite
4.1.2 Apparatur.....	100
4.1.3 Design der Evaluation einer kontinuierlichen Größenschätzung.....	101
4.1.4 Statistik.....	104
4.1.5 Untersuchungsablauf.....	105
4.2 Ergebnisse.....	108
4.2.1 Adaptation und Sensibilisierung.....	108
4.2.1.1 Erfassung von Adaptation und Sensibilisierung bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur.....	109
4.2.1.2 Erfassung von Adaptation und Sensibilisierung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung.....	113
4.2.2 Zusammenhang zwischen den Sensibilisierungskennwerten aus der der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung.....	117
4.3 Zusammenfassung und Diskussion.....	123
 5 Pilotstudie:	
Funktionelle Bildgebung der Schmerzwahrnehmung (Studie II).....	127
5.1 Spezielle Methodik.....	128
5.1.1 Stichprobe.....	128
5.1.2 Apparatur MR.....	129
5.1.3 Design der Pilotstudie Funktionelle Bildgebung.....	131
5.1.4 Statistische Auswertung.....	132
5.1.5 Untersuchungsablauf.....	134
5.2 Ergebnisse.....	136
5.3 Zusammenfassung und Diskussion.....	138

6	Hauptstudie:	
	Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung	
	bei Gesunden (Studie III)	143
6.1	Spezielle Methodik.....	146
6.1.1	Stichproben.....	146
6.1.2	Apparatur.....	147
6.1.3	Design der Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden.....	148
6.1.4	Statistische Auswertung.....	151
6.1.5	Kinetikberechnung.....	154
6.1.6	Ketaminapplikation.....	156
6.2	Erfassung pharmakologischer Effekte.....	157
6.2.1	Die Schmerzempfindungsskala (SES).....	158
6.2.2	Subjektive Befindlichkeit.....	160
6.2.3	VAS Nebenwirkungen.....	161
6.2.4	Reaktionszeit.....	162
6.3	Untersuchungsablauf.....	163
6.4	Ergebnisse.....	168
6.4.1	Psychophysikalische Kennwerte der Schmerzsensibilisierung.....	168
6.4.1.1	Retrospektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔE	168
6.4.1.2	Das Herstellungsmaß ΔT	183
6.4.1.3	Vergleich beider Sensibilisierungskennwerte ΔE und ΔT	195
6.4.2	Psychophysikalische Kennwerte der Schmerzverarbeitung.....	196
6.4.2.1	Psychophysikalische Schwellen.....	196
6.4.2.2	Größenschätzung.....	204
6.4.3	Pharmakologische Kennwerte.....	214
6.4.3.1	Blutplasmaspiegel.....	214

	Seite
6.4.4 Subjektive Schmerzempfindung.....	215
6.4.4.1 Schmerzempfindungsskala SES.....	215
6.4.5 Nebenwirkungen.....	220
6.4.5.1 Träume und Halluzinationen.....	220
6.4.5.2 Subjektive Befindlichkeit.....	221
6.4.5.3 Reaktionszeiten.....	224
6.4.6 Psychologische Moderatorvariablen.....	226
6.4.6.1 Ängstlichkeit und Depressivität.....	226
6.4.7 Überblick über die Ergebnisse aus der Hauptstudie	
Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden...	229
6.5 Zusammenfassung und Diskussion.....	231
6.5.1 Schwierigkeiten bei der Untersuchung	
und Auswertung.....	251
 7 Zusammenfassende Diskussion.....	 253
7.1 Wissenschaftlicher Ausblick.....	255
 8 Literaturverzeichnis.....	 257
 IV Versicherung.....	 274
 9 Anhang auf CD	

I **ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

1.1	Weiterleitung des Schmerzes vom Rückenmark zum Kortex	33
3.1	Apparaturaufbau zur Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur	73
3.2	Styroporhalbkugel mit eingelassener Thermode	74
3.3	Handschaltpult für den Probanden	75
3.4	Visuelle Analogskala zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung	77
3.5	Visuelle Analogskala zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit	78
3.6	Styroporhalbkugel mit eingelassener Thermode bei der funktionellen Bildgebung	80
3.7	Kopfspule mit Umlenkspiegel	81
3.8	Auf eine Leinwand projizierte Skala zur kontinuierlichen Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit bei der funktionellen Bildgebung	82
3.9	Drei-Tasten-Maus zum Einschätzen einer Temperaturveränderungsempfindung während der Kontinuierlichen Größenschätzung	82
3.10	Anordnung der Festreize bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur	86
3.11	Ablauf der Dualen Sensibilisierung in Anlehnung an Kleinböhl (1996)	88
3.12	Relative Lage der vier Festreizstufen bei der Kontinuierlichen Größenschätzung	91

3.13	Anordnung der Festreizstufen bei der Kontinuierlichen Größenschätzung	92
3.14	Berechnung von ΔVAS	94
4.1	Verlauf der Sensibilisierungskennwerte einer Person bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur	110
4.2	Subjektive Einschätzungen von ΔE und ΔT eines Probanden bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur	111
4.3	Verlauf des subjektiven Sensibilisierungsparameters ΔE in Abhängigkeit zur Reizstärke	112
4.4	Kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung	114
4.5	Zusammenhang zwischen der Reizstärke und der maximalen Einschätzung der Schmerzhaftigkeit bei der Kontinuierlichen Größenschätzung	115
4.6	Zusammenhang zwischen den Festreizstufen und dem Sensibilisierungsparameter ΔVAS	116
4.7	Absolute Häufigkeiten von Adaptation, Sensibilisierung und keiner	118
A u. B	Veränderung bei der Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur (A) und der Kontinuierlichen Größenschätzung (B)	
4.8	Zusammenhang zwischen den subjektiven Sensibilisierungskennwerten ΔE (DS) und ΔVAS (KG) sowie der Regressionsgeraden zur Vorhersage von ΔVAS aus ΔE	121
5.1	Topografie der aktivierten Hirnareale bei schmerzhafter und nicht-	137

A u.B schmerzhafter Reizung

5.2	MRT Datenstruktur bei Anwendung der Kontinuierlichen Größen-schätzung	138
6.1	Die Blutplasmakonzentration am Beispiel eines Probanden	154
6.2	Blutplasmaspiegel der Probanden der Verum-Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten	155
6.3	Ablaufschema der pharmakologischen Studie (in Anlehnung an Kleinböhl, 1999)	157
6.4	Proband beim Ausfüllen der SES	159
6.5	Proband bei der Durchführung des Reaktionszeittests am Laptop	162
6.6	Proband mit intravenösen Zugängen bei der Ausführung der Instruktionen der Dualen Sensibilisierungsprozedur durch den Versuchsleiter	164
6.7	ΔE - Werte der Verum-Gruppe in Abhängigkeit der Festreizstufen und der Ketaminkonzentration	170
6.8	Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen unter der 0 ng/ml Ketaminkonzentration	171
6.9	Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen unter der 30 ng/ml Ketaminkonzentration	171
6.10	Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration	172
6.11	ΔE -Werte in Abhängigkeit von Festreizstufe und Durchgang in der Placebo-Gruppe	173

6.12	Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen der Placebo-Gruppe in Durchgang 1	174
6.13	Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen der Placebo-Gruppe in Durchgang 2	174
6.14	Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen der Placebo-Gruppe in Durchgang 3	175
6.15	Schätzung von ΔE in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration mit mittlerer Schwelle von 45°C	179
6.16	Parameter der numerischen Abweichungswerte in der Steigung von ΔE in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration	181
6.17	Verlauf von ΔT in Abhängigkeit von der Reizstärke und der Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe	184
6.18	Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 0 ng/ml Ketaminkonzentration mit Konfidenzintervallen	185
6.19	Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 30 ng/ml Ketaminkonzentration mit Konfidenzintervallen	186
6.20	Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration mit Konfidenzintervallen	186
6.21	Verlauf von ΔT in Abhängigkeit von der Reizstärke und dem jeweiligem Durchgang in der Placebo-Gruppe	187
6.22	Empirischer Verlauf mit Konfidenzintervallen von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 1	188

6.23	Empirischer Verlauf mit Konfidenzintervallen von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 2	188
6.24	Empirischer Verlauf mit Konfidenzintervallen von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 3	189
6.25	Schätzung von ΔT in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration mit einer angenommenen Schmerzschwelle von 45°C	192
6.26	Abweichungswerte in der Steigung von ΔT von den Erwartungswerten	193
6.27	Phasische Schmerzschwellen (PT_{lim}) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration	198
6.28	Phasische Schmerzschwellen (PT_{lim}) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit zum Durchgang 1-3	198
6.29	Selbsteingestellte Schwellen (PT_{adj}) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	199
6.30	Selbsteingestellte Schwellen (PT_{adj}) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchgang	199
6.31	Tonische Schmerzschwellen (PT_{ton}) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	200
6.32	Tonische Schmerzschwellen (PT_{ton}) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchgang	200
6.33	Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe ohne Ketaminapplikation	205

6.34	Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe 30 ng/ml Ketamin	205
6.35	Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe mit 50 ng/ml Ketamin	206
6.36	Empirischer Verlauf der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 1	207
6.37	Empirischer Verlauf der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 2	207
6.38	Empirischer Verlauf der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 3	208
6.39	Schätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit in Abhängigkeit von Gruppe und Durchgang und einer mittleren Schmerzschwelle von 45°C	211
6.40	Numerische Abweichungswerte bei den Steigungsparametern der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit in Abhängigkeit von Gruppe und Durchgang	212
6.41	Gruppenvergleich der Mittelwerte der Dimension „Affektiver Schmerz“ aus der SES in Durchgang 1	216
6.42	Gruppenvergleich der Gruppen Placebo und Verum in der Dimension „Sensorischer Schmerz“ der SES im 1. Durchgang	217
6.43	Die Mittelwerte der Skalen Aufregung und Befinden aus der VAS Subjektive Befindlichkeit in der Gruppe Verum in den Durchgängen 1-3	223

6.44	Reaktionszeitmittelwerte (gemessen in ms) in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe	224
6.45	Verteilung der Rohwerte von ADS (linkes Schaubild) und STAI-X2 (rechtes Schaubild) im Gruppenvergleich	227

II **TABELLENVERZEICHNIS**

1.1	Modell der neuronalen Plastizität bei Schmerz nach Woolf & Salter (2000)	43
3.1	Verteilung der Stichproben auf die drei Teilstudien	71
3.2	Stichprobenverteilung, Örtlichkeit und Sensibilisierungsprozedur verteilt auf die drei Teilstudien der vorliegenden Arbeit	98
4.1	Darstellung der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung	102
4.2	Variablen der Dualen Sensibilisierungsprozedur	102
4.3	Variablen der Kontinuierlichen Größenschätzung	103
4.4	Abhängige Variablen bei den Prozeduren DS und KG	103
4.5	Absolute Häufigkeiten einer Empfindungsveränderung bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (A) und der Kontinuierlichen Größenschätzung (B)	118
4.6	Statistische Kennwerte und Interkorrelationen der subjektiven Sensibilisierungskennwerte und der Änderung der Größenschätzung	120
5.1	Stichprobe der Pilotstudie Funktionelle Bildgebung	128
5.2	Stichprobe, Prozedur und Ort der Untersuchung zur Pilotstudie Funktionelle Bildgebung	131
5.3	Untersuchungsdesign Pilotstudie Funktionelle Bildgebung	131
6.1	Stichprobenverteilung auf die Gruppen der Pharmakologischen	146

	Studie	
6.2	Dosierungsschema in der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden	149
6.3	Design: Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden	150
6.4	Tabellarische Darstellung des Untersuchungsablaufes der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden	167
6.5	Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔE der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	169
6.6	Haupteffekte und Interaktionseffekte der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔE bei Berechnung des Mixed Model	176
6.7	Signifikanzen bei der Testung ausgewählter Einzelkontraste bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE)	181
6.8	Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔT der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration	183
6.9	Haupteffekte und Interaktionseffekte von ΔT bei Berechnung des Mixed Model	190
6.10	Testung ausgewählter Einzelkontraste bei ΔT	194
6.11	Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der psychophysikalischen Schmerzschwellen PT_{lim} , PT_{adj} und PT_{ton} unter der Verum- und Placebo-Bedingung	197

6.12	Intragruppenvergleich Verum: Signifikanzen der physiologischen Schmerzschwellen	202
6.13	Signifikanzüberprüfung (MANOVA) der psychophysikalischen Schwellen in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit und zur Ketaminkonzentration	202
6.14	Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der visuellen Analogskala Gesamtschmerzhaftigkeit im Vergleich der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zum jeweiligen Durchgang	208
6.15	Haupteffekte und Interaktionseffekte der visuellen Analogskala Gesamtschmerzhaftigkeit	209
6.16	Testung ausgewählter Effekte (hier: Steigung) der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit	213
6.17	Gruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der affektiven Schmerzkomponente der SES in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	216
6.18	Gruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der sensorischen Schmerzkomponente der SES in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	217
6.19	Signifikanzen des Intergruppenvergleiches Verum- Placebo in den SES-Dimensionen affektiver Schmerz und sensorischer Schmerz in Abhängigkeit der Ketaminkonzentration	218
6.20	Mittelwerte und Standardabweichungen in der Verum-Gruppe der VAS Subjektive Befindlichkeit in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration	222
6.21	U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben beim Ver-	225

gleich der Reaktionszeitmittelwerte der Gruppen Verum und Placebo

6.22	Mittelwerte und Standardabweichungen der Moderatorvariablen Depressivität (ADS) und Ängstlichkeit (STAI X2)	227
6.23	Vergleich der Gruppen Verum und Placebo in den Moderatorvariablen Depressivität und Ängstlichkeit	228

III **Abkürzungsverzeichnis**

ACC	Anterior Cingulate Cortex
adj	method of adjustment
ADS	Allgemeine Depressionsskala
AV	abhängige Variable
BMI	Body Mass Index
BOLD	Blood Oxygenation Level Dependent
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DS	Duale Sensibilisierung
ΔE	Maß zur Erfassung der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung
EPI	Echo-Planar-Imaging
fMRI	functional magnetic resonance imaging
fMRT	funktionelle Magnetresonanztomographie
HD	Heidelberg
Insula c	Insula contralateral
Insula i	Insula ipsilateral
KG	Kontinuierliche Größenschätzung
Konz	Konzentration
lim	method of limits
LSD	Lysergsäurediäthylamid
MA	Mannheim
Max	Maximum
Min	Minimum
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
SAS	Statistical Analysis System for WIN V 8.2
SD	Standardabweichung
SI	Somatosensorischer Kortex SI
SII	Somatosensorischer Kortex SII
SES	Schmerzempfindungsskala
STAI	Stait-Trait-Anxiety-Inventory

STAI X2	Stait-Trait-Anxiety-Inventory (Erfassung der Ängstlichkeit als Disposition)
T	Testzeitpunkt
ΔT	Herstellungsmaß zur Herstellung einer zuvor im Merkindervall eingepprägten Reiztemperatur nach Ablauf der tonischen Hitze-schmerzreizung
T_Stim	Ausgangstemperatur
UV	unabhängige Variable
VAS	Visuelle Analogskala
ZNS	Zentralnervensystem

1 Theoretische Grundlagen

1.1 Einleitung

Chronische funktionelle Schmerzsyndrome wie Kopf- und Rückenschmerzen, Schmerzen des Halte- und Bewegungsapparats, Eingeweide- und gefäßbedingte Schmerzen wie die echte Migräne u.a., ohne eine ausreichende somatische Befundlage, sind trotz intensiver interdisziplinärer Forschung über mehr als 15 Jahre nach wie vor schwer und selten dauerhaft erfolgreich zu behandeln. Dies liegt weniger am Mangel wirksamer Behandlungsmöglichkeiten als am Fehlen differentiell valider Indikationskriterien, die aufgrund empirisch geprüfter Störungsmodelle einzelner Syndrome aufgestellt wurden.

In Bezug auf die Behandlungskriterien für chronifizierte Schmerzzustände kommt es dabei nicht allein auf ätiologische Modelle der ursprünglichen Entstehung an, sondern vor allem auf pathogenetische Modelle der Chronifizierung: Meistens bestehen die ursprünglichen Verletzungen (Erkrankungen) im chronischen Zustand nicht mehr fort und andere Faktoren spielen bei der Aufrechterhaltung eine Rolle. Darüberhinaus sind beim Übergang vom akuten zum chronischen Schmerzgeschehen nicht die gleichen Ursachen wirksam, die zur Entstehung des akuten Leidens geführt haben.

Ein bekanntes Beispiel sind die wieder auftretenden und chronisch verlaufenden Rückenschmerzen nach erfolgreicher chirurgischer Behandlung eines Bandscheibenvorfalles, obwohl weder der operative Eingriff noch die anschließende Heilungsphase nach chirurgischen Kriterien schlechter verliefen als bei den Patienten, deren Rückenschmerzen sich durch eine Operation dauerhaft gebessert hatten. Trotz intensiver klinischer Forschung liegen bis heute noch keine zuverlässigen Prädiktoren eines erhöhten Chronifizierungsrisikos vor, um diese für gezielte Behandlungen bzw präventive Maßnahmen zu nutzen.

Da bisher in der Wissenschaft zwar sehr viel Aufmerksamkeit auf Schmerzwahrnehmung und -verarbeitung, Reizweiterleitung und physiologische Prozesse gerichtet wurde, jedoch weniger auf die subjektive Empfindung desselben, ist das Anliegen dieser Arbeit, mehrere Aspekte subjektiver Einschätzungen von Schmerz zu untersuchen.

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit dem Prozess der perzeptiven Schmerzsensibilisierung. Es handelt sich hierbei um Prozesse in der Schmerzverarbeitung, die die physiologischen Effekte von peripherer und zentraler Sensibilisierung in der Wahrnehmung des Einzelnen widerspiegeln. Es handelt sich bei der perzeptiven Sensibilisierung um eine individuell wahrgenommene Zunahme der Empfindungsstärke in einem bestimmten Zeitintervall, in dem thermisch gereizt wird.

Grundlegende Annahme dieser Arbeit ist, dass bei tonischer Hitzeschmerzreizung experimentell induzierte Veränderungen sowohl peripher (Rezeptor) als auch zentral, d.h. spinal auf Rückenmarksebene und zerebral bei der Verarbeitung des Reizes im Gehirn auftreten, die innerhalb kurzer Zeiträume reversibel sind. Bei diesen kurzfristigen Veränderungen handelt es sich um eine Empfindlichkeitszunahme des gesamten Systems infolge lang anhaltender Reizung, also einer Schmerzsensibilisierung.

Beim Prozess der Sensibilisierung wird durch Schmerzreizung unterhalb des Minutenbereichs die Empfindlichkeit des nozizeptiven Systems erhöht, so dass eine Schmerzsensibilisierung auftreten kann (s. Kapitel 1.2.1, S. 26).

Die psychologischen Prozesse lassen einen Rückschluss auf den bereits im Tiermodell belegten „wind-up“-Prozess zu (Mendell, 1966). Das Korrelat in der subjektiven Wahrnehmung des Einzelnen zu diesem Prozess stellt die perceptive Sensibilisierung bei tonischen Hitzereizen dar. Mit psychophysikalischen Methoden lassen sich experimentell induzierte reversible Veränderungen auslösen, die mit Hilfe des Prozesses der „zeitlichen Summation“ zur Beeinflussung der Schmerzverarbeitung auf spinaler- wie auch auf zentraler Ebene führen können (Woolf & Salter, 2000). Diese Prozesse lassen sich als subjektive Einschätzung der Empfindungsveränderung abbilden (Kleinböhl, 1996).

Die tonische Hitzereizung kann kurzfristige, reversible Sensibilisierung hervorrufen und ist geeignet, spinalen „wind-up“ zu erzeugen (Kleinböhl, 1996). Bei schmerzhaften Prozessen, die über eine längere Zeitspanne hinweg bestehen (ob durch konkrete Läsionen oder aber durch irreversible Veränderungen der Reizweiterleitung auf spinaler und zentraler Ebene) kann es schließlich zu einer pathologisch gesteigerten Empfindung schmerzhafter Reize (Hyperalgesie)

oder einer Berührungsempfindlichkeit (Allodynie) kommen (Woolf & Salter, 2000).

Unter dem Gesichtspunkt der Chronifizierung von Schmerz interessierten mich bei der Entstehung dieser Arbeit zwei Aspekte der perzeptiven Schmerzsensibilisierung: **(1)** Die Abbildung der Aktivierung im Gehirn bei tonischer Hitzeschmerzreizung mit Hilfe eines Verfahrens, das für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung geeignet ist und **(2)** die Möglichkeit, die perzeptive Sensibilisierung pharmakologisch zu beeinflussen.

(1) Die Vorgänge in unserem Gehirn lassen sich am besten mittels der funktionellen Bildgebung abbilden. Die Abbildung der Aktivierung im Gehirn während schmerzhafter bzw. nicht-schmerzhafter Reizung könnte einen großen Fortschritt bei der weiteren Erforschung der Entstehung und Aufrechterhaltung chronifizierter Schmerzen bedeuten. Da es jedoch bisher keine psychophysische Prozedur zur Erfassung der perzeptiven Schmerzsensibilisierung bei tonischer Hitzeschmerzreizung für die funktionelle Bildgebung gibt, wurde eine kontinuierliche Größenschätzung entwickelt, die sich für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung eignet. Dieses Verfahren wurde anhand der bereits validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur evaluiert (Teilstudie (Studie I): Evaluation einer kontinuierlichen Größenschätzung) und im Rahmen einer Pilotstudie (Pilotstudie (Studie II): Funktionelle Bildgebung) in dieser Arbeit in der funktionellen Bildgebung angewandt.

(2) Darüber hinaus interessierte mich der Aspekt der Beeinflussbarkeit der perzeptiven Schmerzsensibilisierung unter dem Gesichtspunkt der möglichen Beeinflussbarkeit einer Chronifizierung.

Im Rahmen der Hauptstudie dieser Arbeit (Studie III: Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden) interessierte mich die Frage, ob die perzeptive Sensibilisierung während tonischer Hitzereize unterschiedlicher Reizstärke pharmakologisch beeinflusst werden kann und ob diese Beeinflussung dosierungsabhängig ist.

Zur Untersuchung der pharmakologischen Beeinflussbarkeit der perzeptiven Sensibilisierung ist die Verwendung des NMDA (N-methyl-D-Asparat) - Antago-

nisten Ketamin sinnvoll. In einem ausführlichen Übersichtsartikel hob Weber (1998) die Bedeutung von NMDA-Antagonisten im Kontext von chronischen Schmerzzuständen hervor. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass NMDA-Rezeptor-Mechanismen eine signifikante Rolle bei der Entstehung des „wind-up“ und der zentralen Sensibilisierung spielen (Willis et al., 1996; Dickenson, 1997). Die pharmakologische Beeinflussbarkeit der perzeptiven Schmerzsensibilisierung wäre somit ein indirekter Beweis für den physiologischen „wind-up“-Prozess.

Im Hinblick auf die klinische Relevanz der Ergebnisse wurden in der vorliegenden Arbeit Nebenwirkungen und Einfluss der Medikation auf das Reaktionsvermögen mit erhoben.

Die Hauptstudie dieser Arbeit enthält die bisher in der Wissenschaft noch nicht untersuchten Aspekte der dosierungsabhängigen pharmakologischen Beeinflussung der perzeptiven Sensibilisierung unter Anwendung der Dualen Sensibilisierungsprozedur.

Die im Rahmen dieser Arbeit erstmals untersuchten Aspekte der perzeptiven Schmerzsensibilisierung wurden in drei Studien der vorliegenden Arbeit untersucht:

Teilstudie: Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I) : Etablierung und Testung eines neuen Messverfahrens zur Erfassung perzeptiver Schmerzsensibilisierung, speziell zur Anwendung in der funktionellen Bildgebung.

Pilotstudie: Funktionelle Bildgebung der Schmerzsensibilisierung

(Studie II): Untersuchung zerebraler Aktivierung unter Anwendung des in Studie I evaluierten Messverfahrens in der funktionellen Bildgebung.

Hauptstudie: Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden

(Studie III): Einfluss einer dosierungsabhängigen pharmakologischen Blockade mittels des NMDA (N-methyl-D-Asparat) - Antagonisten Ketamin auf die Schmerzsensibilisierung bei Gesunden.

Die physiologischen Vorgänge bei der Schmerzentstehung und Weiterleitung werden im weiteren Verlauf meiner Arbeit beschrieben (s. K. 1.2.1, S. 27). Über genaue Vorgänge der zentralen und zerebralen Schmerzverarbeitung lassen sich bisher nur Annahmen aufstellen (Eide, 2000).

1.2 Neurophysiologie der Schmerzverarbeitung

1.2.1 Periphere und spinale Reizleitung

Ein drohender oder bestehender Gewebeschaden durch physikalische, thermische oder chemische Reizung wird durch Nozizeptoren erkannt. Es handelt sich hierbei um freie Nervenendigungen von dünnen, schnell leitenden, afferenten myelinisierten A δ Fasern und langsam leitenden C-Fasern. Ein erster Schmerz, als stechend und gut zu lokalisierend beschrieben, wird von den schnell leitenden und schnell adaptierenden myelinisierten A δ - Fasern verursacht (Leitungsgeschwindigkeit 2,5 m/s bis 20 m/s), während der nachfolgende, zweite Schmerz, eher als dumpfer, schwer zu lokalisierender Schmerz von den langsamer leitenden unmyelinisierten C-Fasern (Leitungsgeschwindigkeit 1 m/s) vermittelt wird (Handwerker et al., 1993).

Sowohl peripher als auch spinal findet die erste Verarbeitung der nozizeptiven Information statt (Mense, 2004). Die Reize werden zum Hinterhorn des Rückenmarks weitergeleitet, wo bei Erregung der Neurotransmitter Glutamat ausgeschüttet wird. Bei starken, lang anhaltenden Schmerzreizen wird Glutamat in großen Mengen im Rückenmark freigesetzt und führt zu einer lang andauernden Erregung der Hinterhornneurone, was wiederum lang anhaltende Veränderungen im Nervensystem zur Folge hat (Woolf & Salter, 2000).

Bei diesem Prozess ist die Aktivierung der Glutamatrezeptoren vom Subtyp der NMDA-Rezeptoren (N-methyl-D-aspartat-Rezeptoren) beteiligt. Der NMDA-Rezeptorkanal ist ein für Kalzium permeabler Ionenkanal. Kalziumionen können durch die von den NMDA-Rezeptoren gesteuerten Ionenkanäle wandern, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind: Glutamat muss an den NMDA-Rezeptorkanal binden und die Nervenzelle, in deren Membran sich der NMDA-Rezeptorkanal befindet, muss stark erregt sein. Es kommt zu einem ausgeprägten Einstrom von Kalziumionen in den Hinterhornneuronen. Die resultierende Empfindlichkeitszunahme des Neurons infolge der wiederholten Reizung auf

der Ebene der spinalen nozizeptiven Neurone führt zu einer kumulativen Depolarisation der Zellmembran infolge wiederholter C-Faser-Aktivierung, die durch NMDA-sensitive Ionenkanäle noch verstärkt wird und zu einem „wind-up“ (s. Kap. 1.2.2, S. 28) der Entladungsfrequenz dieser Neurone führt (Sandkühler, 2000, 2005).

1.2.2 Neurophysiologie der Sensibilisierung

Die zentrale Sensibilisierung ist ein komplexer Vorgang auf spinaler Ebene. Im Folgenden werden mehrere physiologische Vorgänge beschrieben, die auf Rückenmarksebene an einer zentralen Sensibilisierung beteiligt sind. Bei anhaltender C-Faser-Reizung kommt es auf spinaler Ebene durch NMDA-sensitive Ionenkanäle zu einem „wind-up“ der Entladungsfrequenz spinaler Neurone 2. Ordnung. „Wind-up“ ist ein physiologischer Prozess auf Rückenmarksebene, dessen Entsprechung die zeitliche Summation ist, die sich wiederum in der subjektiven Wahrnehmung des Einzelnen als Empfindungszunahme abbildet. Der „Wind-up“ wird in der experimentellen Schmerzforschung seit der Entdeckung durch Mendell (1966) als Modell für die zentrale Sensibilisierung verwendet, darf mit dieser jedoch nicht gleichgesetzt werden (Woolf, 1996; Sandkühler, 2000; Herrero, 2000). Das „wind-up“-Phänomen reicht nicht aus, um die komplexen Vorgänge der zentralen Sensibilisierung ausreichend zu erklären (Herrero, 2000). „Wind-up“ der dorsalen Hinterhornneurone wird normalerweise durch lang anhaltende C-Faser-Aktivierung hervorgerufen. Es bleibt eine neurale Überaktivität nach der Reizung für mehrere Sekunden bestehen. Es wird vermutet, dass die Summation der postsynaptischen Potentiale zu einer Depolarisation der postsynaptischen Membran führt, was schließlich zu einem „wind-up“ führt (Price et al., 1971). Beim „wind-up“ handelt es sich um eine im tierexperimentellen Setting hervorgerufene Reaktion auf wiederholte C-Faser-Stimulation. Es wird vermutet, dass „wind-up“ einen Indikator zentraler Sensibilisierung darstellt (Eide, 2000).

Bei der zeitlichen Summation handelt es sich um einen „wind-up“-sensitiven Prozess, der sowohl spinale als auch zerebrale Anteile enthält, jedoch nicht identisch ist mit der zentralen Sensibilisierung (Woolf, 1996).

Da am Menschen die experimentelle Reizung der Hinterhornneurone ethisch nicht möglich ist, wird als Korrelat zum „wind-up“ die zeitliche Summation herangezogen. Bei repetitiven oder tonischen Hitzeimpulsen konstanter Stimulusintensität bei einer Reizfrequenz von mehr als 1/3s (0,3 Hz) wurde das Phänomen der zeitlichen Summation bei gesunden Probanden beobachtet (Price et al., 1977). Beim Menschen konnten zeitliche Summationsprozesse bei elektrischen (Lundberg et al., 1992; Arendt-Nielsen et al., 1995), mechanischen (Koltzenburg & Handwerker, 1994) und thermischen, schmerzhaften Reizen (Vierck et al., 1997) demonstriert werden. Die Studie von Stubhaug (1997) demonstriert den Zusammenhang von zeitlicher Summation und zentraler Sensitivierung. Pedersen et al. (1998) konnten jedoch zentrale Sensibilisierung ohne Veränderungen der zeitlichen Summation induzieren. Die unterschiedlichen Ergebnisse zeigen, dass zeitliche Summation nur einige der komplexen Mechanismen zentraler Sensibilisierung erklären kann.

Langzeitpotenzierung (LTP)

Bei der zentralnervösen Reizverarbeitung spielt die Langzeitpotenzierung (long term potentiation, LTP) eine wichtige Rolle. Die Langzeitpotenzierung wird als ein experimentelles Modell der synaptischen Plastizität, die Lern- und Gedächtnisprozessen unterliegt, angesehen (Bliss & Collingridge, 1993). Svendsen et al (1997) konnten an Ratten zeigen, dass hochfrequente elektrische Stimulation des Ischiasnerves zu einem markanten Anstieg der Aktivität von WDR-Neuronen einzelner C-Fasern für mehr als 6 Stunden Dauer führten. Die LTP spielt demnach eine wichtige Rolle bei der zentralen Sensibilisierung auf Rückenmarksebene spielt.

Die Entdeckung einer synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System liefert ein relativ einfaches Konzept für eine Reihe klinisch relevanter Phänomene. Ursprünglich wurde LTP assoziiert mit kortikalen Mechanismen wie Lernen, später wurde deutlich, dass LTP nicht allein ein Charakteristikum für Synapsen des Hippocampus ist, sondern auch in verschiedenen Bereichen des Gehirns und der Wirbelsäule involviert ist (Sandkühler, 2000).

Langfristige Lernprozesse sind auf den Mechanismus der Langzeitpotenzierung zurückzuführen, der sich reversibel im Minuten- bis Stundenbereich abspielt (Sandkühler, 2000).

Es wird vermutet, dass sich der Beginn eines „wind-up“ verändert, wenn bereits eine LTP vorhanden ist, da der „wind-up“-Prozess bereits bei 0,1 Hz auftritt und eine Sensibilisierung eintritt (Sandkühler, 2000). Eine LTP wird durch kurze, sich wiederholende Reizeinputs (um 100Hz) ausgelöst und die dadurch entstandene Sensibilitätssteigerung der Neuronen bleibt für mehrere Minuten oder Stunden und ist unabhängig von den Vorgängen des afferenten Inputs (Eide, 2000). Bei einem Teil der Synapsen im Rückenmark oder im Gehirn kann es aktivierungsabhängig zu einer lang anhaltenden Steigerung der Übertragungsstärke kommen. Diese synaptische Langzeitpotenzierung (LTP) gilt heute als der wichtigste zelluläre Mechanismus von Lernen und Gedächtnis (Sandkühler, 2005). Eine aktivierungsabhängige Langzeitpotenzierung kommt auch an Synapsen zwischen nozizeptiven C-Fasern und Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks vor. Ein starker Anstieg von Kalziumionen in den Hinterhornneuronen führt zu anhaltenden Veränderungen der Zelleigenschaften. Es kommt zu einer Potenzierung der synaptischen Übertragungsstärke zwischen nozizeptiven C-Fasern und Hinterhornneuronen (Sandkühler, 2001).

LTP wird als eine Ursache für Hyperalgesie angesehen. Als Folge der synaptischen Langzeitpotenzierung im nozizeptiven System können dann bereits schwache Schmerzreize eine starke Erregung der nozizeptiven Hinterhornneurone auslösen (Sandkühler, 2000).

1.2.3 Zerebrale Schmerzverarbeitung

Die primären nozizeptiven Afferenzen werden im Rückenmark auf Neurone des Hinterhorns umgeschaltet. Letztere sind Ausgangspunkt eines Teils der in den Hirnstamm aufsteigenden Vorderseitenstrangbahn (Tractus spinothalamicus), welche sich zusammen mit nozizeptiven Afferenzen aus dem Kopfbereich (Nervus trigeminus) im Thalamus vereinigen. Der Tractus spinothalamicus lateralis ist der Hauptweg für die nozizeptive Information zum Gehirn (Thalamus und Kortex). Seine Ursprungsneuronen liegen im Hinterhorn des Rückenmarks, ihre Axone kreuzen im selben oder benachbarten Segment auf die kontralaterale Seite und steigen im Vorderseitenstrang auf (Mense, 2004).

Bei der zentralen Verarbeitung von Hitzeschmerzreizen werden funktionell und anatomisch mehrere Kerne des Thalamus unterschieden. Hierbei handelt es sich zum einen um das entwicklungsgeschichtlich ältere mediale System und das entwicklungsgeschichtlich jüngere laterale System (Treede et al, 1999). Beide Systeme stellen parallele Systeme der Schmerzverarbeitung mit unterschiedlichen zerebralen Projektionsgebieten dar. Das laterale System projiziert zu den primären und sekundären somatosensorischen Arealen SI und SII sowie zur Insula und stellt somit die neurophysiologische Basis der sensorisch-diskriminativen Anteile in der Schmerzwahrnehmung dar. Das mediale System involviert überwiegend limbische Strukturen, wie den Gyrus cinguli und die Amygdala, welche die motivational- affektiven Schmerzanteile modulieren (Treede et al, 1999; Mense, 2004).

Tonische experimentelle Schmerzmodelle, umgesetzt durch die in dieser Arbeit angewendete Prozedur der „Dualen Sensibilisierung“ sollten deshalb gut geeignet sein, klinisch valide Aussagen über chronifizierende Schmerzen zu machen, weil sie adäquate Reize für das beim chronischen Schmerz betroffene System der Reizleitung sind (Kleinböhl, 1999).

Der wesentliche Gesichtspunkt hierbei ist jedoch, dass sie durch ihre Reizcharakteristik die Möglichkeit eröffnen, Sensibilisierungsprozesse bei anhaltenden Schmerzreizen zu untersuchen.

Kortex

Der Kortex ist der Entstehungsort bewusster Schmerzempfindungen. Dort entsteht die Sinnesempfindung Schmerz als Endpunkt der Verarbeitung und Weiterleitung untergeordneter nozizeptiver Strukturen (Mense, 2004). Die frühere Ansicht, nur Prozesse im Thalamus seien an der Schmerzverarbeitung beteiligt (Head & Holmes, 1911) lässt sich nicht mehr halten. Bei schmerzhaften Reizen sind viele verschiedene kortikale Areale beteiligt (Treede, 1999; Almeida, 2004; Jasmin et al., 2003).

Mittels der modernen Techniken der funktionellen Magnetresonanztomografie (fMRT) und der Positronenemissionstomografie (PET) können zunehmend die an den Schmerzempfindungen beteiligten Hirnareale identifiziert werden.

Es ist gesichert, dass die zerebrale Schmerzverarbeitung nicht in einem einzigen „Schmerzzentrum“ stattfindet, sondern mehrerer Hirnareale beteiligt sind (Treede et al., 1999; Gracely, 2002; Porro et al., 2003; Flor, 2003; Almeida et al., 2004; Mense, 2004). Sensorisch-diskriminative Schmerzanteile werden vorwiegend in den somatosensorischen Kortices SI und SII, der Insula und den lateralen Thalamuskernen verarbeitet. Die Verarbeitungsprozesse der motivational-affektiven Anteile des Schmerzes sind überwiegend in Strukturen des limbischen Systems angesiedelt, während evaluativ-kognitive Anteile des Schmerzes in weiten Bereichen des frontalen Kortex zu finden sind (Treede et al., 1999). Bisher findet sich jedoch eine große Varianz bei der Abbildung der Schmerzverarbeitung in der funktionellen Bildgebung, die sowohl intra - wie interindividuell besteht. Trotzdem bestätigen viele neuere Studien mit Hilfe der funktionellen Bildgebung die Beteiligung folgender Hirnareale bei der Schmerzverarbeitung: Thalamus, Hypothalamus, Primärer somatosensorischer Kortex SI, sekundärer somatosensorischer Kortex SII, Insula, Anterior Cingulate Cortex (ACC), präfrontaler, anteriorer und parietaler Kortex (Treede, 1999; Porro, 2003; Flor, 2003; Almeida et al., 2004; Gracely et al., 2004; Giesecke et al., 2004).

Gesichert ist die Bedeutung des primären Somatosensorischen Kortex (SI) für die sensorisch-diskriminative Komponente des Schmerzes. Der präfrontale Kortex ist für die kognitive und affektive Komponente des Schmerzes verantwortlich zu sein, da Patienten mit Frontalhirnverletzungen Schmerzreize zwar erkennen

können, diese jedoch nicht aversiv erleben (Mense, 2004). Die Beteiligung des cingulären Kortex bei Schmerzempfindungen ist noch unklar, da eine Aktivierung dieser Strukturen sich eventuell ausschließlich auf Aufmerksamkeitsprozesse zurückführen lassen (Mense, 2004).

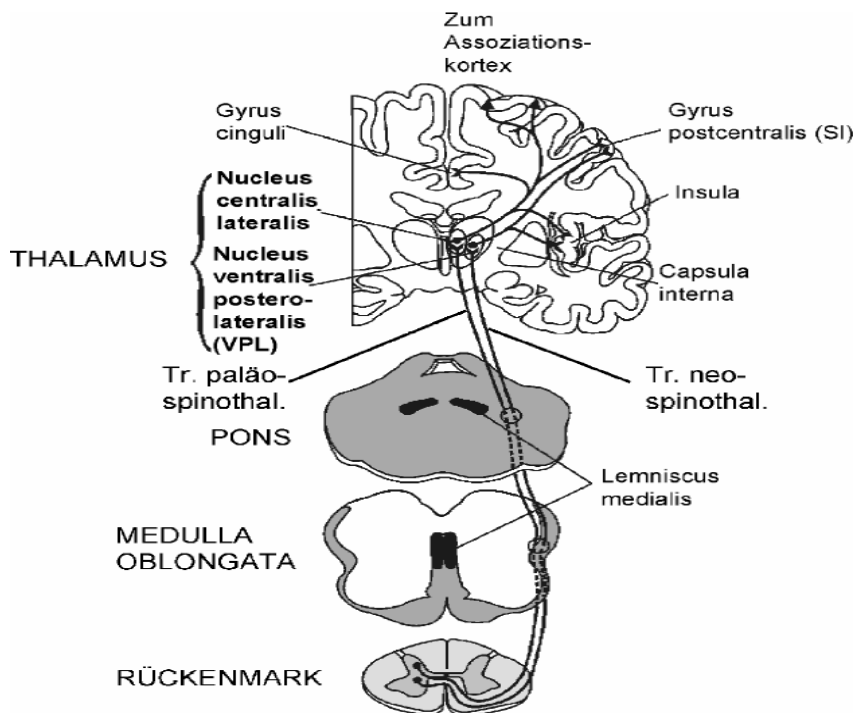


Abb. 1.1: Weiterleitung des Schmerzes vom Rückenmark zum Kortex. Aufgeführt sind die an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale (nach Mense, 2004).

Neuere Forschungen deuten darauf hin, dass bei einem chronischen Schmerzleiden kortikale Reorganisation und operante Lernprozesse eine wichtige Rolle spielen (Flor, 2003, 2004; Kleinböhl et al., 2006).

Kortikale Reorganisation beschreibt funktionale Veränderungen in den entsprechenden Bereichen der sensorischen und motorischen Areale. Chronischer Schmerz muss gesehen werden als ein Ursprung von hoch relevantem nozizeptivem Input, der dann zu einer veränderten Repräsentation der Körperteile führt, beeinflusst vom Schmerz und der folgenden stärker werdenden Schmerzempfindung (Flor & Turk, 2000). Chronische Schmerzpatienten zeigen oft Hyperalgesie und Allodynie. Zum Beispiel sind die Schmerzwahrnehmung und die Schmerzschwellen signifikant niedriger bei Rückenschmerzpatienten oder

Fibromyalgiepatienten (Kleinböhl et al., 1999; Flor et al., 2000). Obwohl sowohl periphere, spinale als auch thalamische Bereiche der Nozizeption impliziert sind (Dostrovsky, 2000; Lenz et al., 2000) spielen kortikale Veränderungen genauso eine Rolle bei diesen Veränderungen in der nozizeptiven Sensitivität (Bromm et al., 2000; Casey, 2000).

Porro et al. (2003) konnten zeigen, dass bereits die Antizipation eines zu erwartenden Schmerzreizes am Fuß zu Aktivität im medialen Thalamus, medialen und posterioren Gyrus Cinguli sowie im Areal für den betreffenden Fuß im primären somatosensorischen Kortex führte. Bei tatsächlicher schmerzhafter Reizung wurden schließlich die gleichen Hirnareale mit Ausnahme des posterioren Cingulum aktiv. Dieses Ergebnis weist darauf hin, dass bereits die Antizipation von Schmerz zur Aktivierung der an der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale beiträgt. Dieser Aspekt ist im Hinblick auf die Behandlung chronischer Schmerzen relevant.

Körpereigene Schmerzabwehr über absteigende Bahnen wird vom Hirnstamm prä- u. postsynaptisch durch Ausschüttung körpereigener Opiode, Monoamine und hemmender Aminosäuren gesteuert. Diese Stoffe führen am Rezeptor zu einer Verhinderung des Kalziumeinstromes durch NMDA-Rezeptorkanäle. Bei insuffizienter körpereigener Schmerzabwehr wird die Schmerzempfindlichkeit gesteigert und die Entstehung eines Schmerzgedächtnisses (s. K. 1.4.2, S. 46) begünstigt. Dieser körpereigene Schmerzabwehrmechanismus kann auch von sensomotorischen Kortexarealen beeinflusst werden (Schaible & Schmitt, 1997). Die interindividuellen Unterschiede bei der Schmerzabwehr sind mitverantwortlich für die unterschiedliche Neigung zur Schmerzchronifizierung bei ähnlichen Grunderkrankungen (Sandkühler, 2001).

Flor (2002) konnte zeigen, dass konditionierte, stressinduzierte Analgesie sowohl die Schmerzschwelle als auch die Schmerztoleranz beeinflusste. Diese Befunde deuten darauf hin, dass Lernprozesse die Schmerzhemmung beeinflussen und dieser Effekt bei der Schmerzchronifizierung eine wichtige Rolle spielt.

1.3 Schmerzsensibilisierung

1.3.1 Sensibilisierungsprozesse in der Schmerzverarbeitung

Die Beziehung zwischen Rezeptorerregung und subjektiver Schmerzwahrnehmung ist nicht eindeutig. Die Rezeptorschwelle ist nicht identisch mit einer „zentralnervösen“ Schmerzschwelle. Während die Entladungsfrequenz der Nozizeptoren der C-Fasern während einer wiederholten, tonischen Hitzereizung langsam abnimmt, also adaptiert, nimmt die Schmerzwahrnehmung im selben Zeitraum zu (LaMotte et al., 1983) oder sie bleibt gleich (Meyer & Campbell, 1981). Die Sensibilisierungsprozesse spielen sich auf verschiedenen Ebenen ab. Die zentralen Sensibilisierungsprozesse beschreiben die Prozesse der Reizweiterleitung auf Rückenmarksebene sowie die Verarbeitung des Reizes im Gehirn (s. Kap. 1.2.2, S. 27).

Im Tierexperiment stellte Mense (2001) fest, dass ein länger anhaltender Impulseinstrom von den Nozizeptoren eines entzündeten Skelettmuskels im Rückenmark innerhalb weniger Stunden zu einer Vergrößerung der Neuronenpopulation führt, die durch Impulse aus dem Muskel aktiviert werden. Die Ausbreitung der Erregung im Rückenmark nach einer peripheren Läsion beruht auf einer Erregbarkeitssteigerung der Nervenzellen, die bei Patienten wahrscheinlich der Hauptgrund für die Hyperalgesie und die Verschlimmerung der Schmerzen ist. Die Freisetzung von Substanz P aus nozizeptiven Muskelafferenzen und der Einstrom von Kalziumionen in die Hinterhornneurone (z.B. durch NMDA (N-Methyl-D-Aspartat)-Kanäle, die durch Glutamat geöffnet werden) spielen bei der gesteigerten Erregbarkeit im Rückenmark eine zentrale Rolle (Mense 2001).

Die Neuronen des zentralen Nervensystems haben jedoch nicht nur die Kapazität, Informationen zu übermitteln, zu hemmen oder zu beurteilen, sondern sie behalten auch Informationen über lange Zeitperioden hinweg (Sandkühler, 2000).

Synaptische Plastizität im Hippocampus ist ein bereits gut erforschter Bereich eines zellulären Modells von Lernen und Gedächtnis. Neuere Studien belegen,

dass ähnliche Mechanismen auch bei der Weiterleitung von Schmerzreizen zur Anwendung kommen und für Phänomene wie die Hyperalgesie denkbar sind (Flor, 2003). Starke Schmerzreize können die synaptische Übertragung von Schmerzinformationen vom peripheren zum Zentralnervensystem anhaltend verändern. Die synaptischen Veränderungen ähneln dabei den Veränderungen im Hippocampus, die bei Lern- und Gedächtnisprozessen beteiligt sind (Sandkühler, 2001).

Um starke und länger anhaltende Schmerzreize zu induzieren, eignen sich tonische Reize im Humanversuch. Sie aktivieren eher das mediale System und verursachen somit über die Verbindungen zum limbischen System die affektbezogenen, aversiven Schmerzanteile. Tonische Reize induzieren somit den quälenden, bedrohlichen Aspekt einer Schmerzwahrnehmung, der typisch für klinische und chronifizierende Schmerzen ist (Kleinböhl, 1999).

Die perzeptive Sensibilisierung, die schließlich den Schwerpunkt dieser Arbeit darstellt, zeigt, wie sich die physiologischen Effekte von peripherer und zentraler Sensibilisierung in der Wahrnehmung des Einzelnen widerspiegeln.

Tonische experimentelle Schmerzmodelle, umgesetzt durch die in dieser Arbeit angewendeten Prozedur der „Dualen Sensibilisierung“ (Kleinböhl, 1996) sollten deshalb gut geeignet sein, klinisch valide Aussagen über chronifizierende Schmerzen zu machen, weil sie adäquate Reize für das beim chronischen Schmerz betroffene System der Reizleitung sind (Kleinböhl, 1999).

Der wesentliche Gesichtspunkt hierbei ist jedoch, dass sie durch ihre Reizcharakteristik die Möglichkeit eröffnen, Sensibilisierungsprozesse bei anhaltenden Schmerzreizen zu untersuchen.

Die bei tonischer schmerzhafter Reizung auftretende periphere und zentrale Sensibilisierung, die auf der Aktivität von N-Methyl-D-Aspartat (NMDA)-empfindlichen Ionenkanälen beruht (s. K. 1.2.2, S. 28), wird als eine mögliche Ausgangsbedingung für Schmerzchronifizierungsprozesse diskutiert (Dickenson, 1997; Weber, 1998).

1.3.2 Psychophysik der Sensibilisierung

In neuerer Zeit wurden die aus Tierstudien entwickelten Modelle des tonischen Schmerzes (Woolf & Thompson, 1991) mittels pharmakologischen Studien bei Menschen überprüft, um zu zeigen, dass das „wind-up“-Phänomen mit einer Kurzzeit-Sensibilisierung in Zusammenhang steht.

Psychophysikalische Indikatoren wie nozifensive Muskelreaktionen und subjektive Schmerzratings (die meisten mit Hilfe visueller Analogskalen) dienen als Indikatoren für zentrale Schmerzverarbeitung. Die Studien lieferten einen Beweis, dass sowohl eine zeitliche als auch räumliche nozizeptive Summation und zentrales „wind-up“ sich in subjektiven Messungen als Veränderungen der Schmerzverarbeitung widerspiegeln (Price et al., 1994; Arendt-Nielsen et al., 1995). Möglicherweise bilden die bisher untersuchten "statischen" Sensibilitätsparameter (Schwelle) auch diejenigen Aspekte der Schmerzsensibilitätsänderungen überhaupt nicht ab, auf die es bei "dynamischen" Vorgängen wie den vermuteten Anpassungsprozessen an Dauerreize beim "wind-up" ankommt. Sie könnten sich z. B. eher in der Änderung der Empfindung während des andauernden Reizes als in der durchschnittlichen Intensität derselben äußern. Statt der herkömmlichen Konstantreizmethoden mit relativ kurzen ("phasischen") Schmerzreizen, die zur Bestimmung von Schwellen und Empfindlichkeitskurven benutzt werden, wären für die Erfassung solcher dynamischer Eigenschaften des Nozizeptions- und Schmerzwahrnehmungssystems psychophysikalische Prozeduren notwendig, die explizit die Sensibilitätsänderungen während langer ("tonischer") Reize erfassen.

Dies wurde in einzelnen experimentellen Arbeiten mit längeren Hitzereizen schon frühzeitig unter anderen Fragestellungen erprobt (LaMotte, 1979; Price & Harkins, 1987), aber noch nicht ernsthaft in die Forschung über Chronifizierungsmechanismen einbezogen. Außerdem war die verwendete einfache Methodik der direkten Empfindungsschätzung im „wissenden“ Verfahren nicht geeignet, tatsächliche Änderungen des sensorischen Signals während der tonischen Hautreize von psychologischen Urteils- und Motivationsfaktoren zu trennen, z. B. von der mit der Zeit zunehmenden Tendenz, den schmerzhaften Reiz zu beenden. Es gibt einen frühen Versuch, perzeptive Sensibilisierung bei toni-

schen Hitzereizen (bei Gesunden) mit einem indirekten ("unwissenden") Verfahren zur Ausschaltung von systematischen Urteilstendenzen zu demonstrieren (Severin et al., 1985). Bei „unwissenden“ Verfahren ist der Versuchsperson nicht bekannt, dass sich die physikalische Temperatur ohne ihr Zutun gar nicht ändert. Diese sogenannte „Subjektive Sensibilisierung“ kann im günstigen Fall tatsächlich die Änderungen der Hitzeempfindung unverzerrt von Urteilstendenzen abbilden. Wie sich später zeigte, ist eine sinnvolle Interpretation der Ergebnisse dieser Studien etwas komplizierter. Die Grundidee wurde bei der Entwicklung der verwendeten Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl, 1996) verwendet. Dieses Messverfahren hat sich in mehreren Vorarbeiten als valides Instrument zur Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung bei chronischem Schmerz erwiesen.

Kleinböhl (1996) konzentrierte sich vor allem auf die Entwicklung indirekter psychophysikalischer Testmethoden der somatischen und viszeralen Schmerzsensibilität. Sie basieren im wesentlichen auf "unwissenden" Herstellungsverfahren oder adaptiven Schwellenbestimmungen auf der Basis von Zwangsentscheidungen, die auf klare subjektive Empfindungen nicht angewiesen und in der Lage sind, spezifische Veränderungen der nozizeptiven Wahrnehmungsprozesse, insbesondere solche der kurzfristigen Sensibilisierung gegenüber Schmerzreizen (im Minutenbereich), relativ unverzerrt von subjektiven Urteilstendenzen und Antwortkriterien zu objektivieren (z. B. van Ackern et al., 1994; Kleinböhl, 1996, Kleinböhl et al., 1999). Die Duale Sensibilisierungsprozedur ist eine Weiterentwicklung des beschriebenen Herstellungsverfahrens von Severin et al. (1985), bei der gleichzeitig ein Verhaltens- und Empfindungsmaß der Änderung des sensorischen Signals während tonischer Reizung erhoben werden, und zwar beide indirekt (im "unwissenden") Verfahren und damit unverzerrt von sekundären Urteils- und Motivationsprozessen. Dazu wurden umfangreiche Parameterstudien durchgeführt, die zur Behebung zahlreicher Mängel von Durchführung und Instruktion führten. Mit dieser verbesserten Methodik wurden tatsächlich zum ersten Mal charakteristische Unterschiede in der sensorisch-perzeptiven Schmerzreizverarbeitung von chronischen Schmerzpatienten gegenüber Gesunden und Kontrollpatienten gefunden, nämlich eine erhöhte "Sensibilisierungsneigung" bei tonischer Reizung, die unabhängig von den - unverän-

dernten - Schmerzschwellen war (Hemmer et al., 1993; Kleinböhl, 1996, Kleinböhl et al., 1999).

Besonderes Interesse galt hierbei der Reaktionsneigung der Patienten auf tonische Reize, die mittels der Prozedur der Dualen Sensibilisierung sowohl mit einer Verhaltens- als auch einer Empfindungseinschätzung abgebildet werden konnte. Damit steht ein ausgereiftes psychophysikalisches Instrumentarium zur Untersuchung von kurzfristigen Anpassungsprozessen in der Schmerzverarbeitung zur Verfügung, das selektive Veränderungen der (allerdings nur auf Verhaltensebene definierten) dynamischen Sensibilisierung von der globalen statischen Sensibilität trennt. Da ein wesentlicher Bestandteil der Sensibilisierung die subjektiv wahrgenommene Veränderung der Schmerzempfindung darstellt, wurden sowohl die Wiederherstellung der Ausgangstemperatur, die subjektive Einschätzung der Temperaturänderung als auch die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit eines Reizes wesentlicher Bestandteil der Erfassung der Schmerzsensibilisierung in dieser Arbeit.

Die Duale Sensibilisierungsprozedur basierte somit auf dem subjektiven Einschätzungsmaß einer Temperaturveränderung bei länger anhaltender (tonischer) Reizung und einem behavioralen Maß zur Wiederherstellung der eingangs eingepprägten Reiztemperatur.

1.4 Chronifizierung von Schmerz

Nach heutigem Kenntnisstand spielen sowohl lokale pathophysiologische und neurophysiologische als auch psychophysiologische und psychosoziale Faktoren in der Chronifizierung eine Rolle, das relative Gewicht der Faktorengruppen ist jedoch innerhalb einiger Störungsgruppen von Untersyndrom zu Untersyndrom und selbst von Patient zu Patient sehr verschieden; verallgemeinerbare Kriterien, die eine differentialdiagnostische Unterteilung und differentielle Indikationsstellung erlaubten, sind daher nicht abzuleiten. Dazu wären vor allem konkretere Vorstellungen darüber vonnöten, wie die für die verschiedenen Faktorengruppen entwickelten Teilmodelle im Chronifizierungsprozess zusammenwirken. Die klinische Forschung hat dazu nur wenig Ergiebiges erbracht. Im Folgenden werden verschiedene Aspekte der Schmerzsensibilisierung und Chronifizierung vorgestellt.

1.4.1 Neurophysiologische Sensibilisierungsprozesse bei der Schmerzchronifizierung

Erklärungsversuche der Chronifizierung, die Schmerzsensibilisierung als Grundlage annehmen, werden vor allem in der neuen Literatur in Zusammenhang mit den Vorgängen der so genannten "neuronalen Plastizität" betrachtet (Handwerker & Kobal, 1994; Mense, 1993; Woolf & Salter, 2000; Flor, 2003). Diese basiert auf der Annahme, dass es auf Rückenmarks- oder Stammhirnebene im Anschluss an akute Noxen zu einer dauerhaften, d. h. deren Ausheilen überdauernden Veränderung der Schmerzsensibilität kommt (Woolf & Salter, 2000). Dem liegt die plausible, wenngleich bislang unbewiesene Annahme zugrunde, dass überdauernde Sensibilitätssteigerungen (Schwellensenkung der spinalen Empfängerneurone, Intensitätskennlinie wird stärker) die Grundlage für die chronische Entwicklung des Schmerzleidens bzw. seiner Wiederkehr bilden könnten, indem sie bewirken, dass zunehmend schwächere Schmerzreize aus dem ursprünglichen Schädigungsgebiet genügen, um weiterhin starke Schmerzsignale an das Gehirn auszulösen.

Ausgangspunkt solcher neurophysiologischer Sensibilisierungsmodelle der Schmerzchronifizierung war das im Tierexperiment vielfach bestätigte „wind-up-Phänomen“ (s. K. 1.2.2, S. 28), das bei nozizeptiven Rückenmarksneuronen nach schmerzhaften Dauerreizen beobachtet wurde. Die bei manchen Synapsen entstehende Langzeitpotenzierung an C-Fasern kann zu verstärkter zeitlicher Summation und somit zu einer Chronifizierung führen (Sandkühler, 2000). Aufgrund eines positiven Rückkopplungskreises über andere Neurone (sowohl auf spinalem wie auf supraspinalem Niveau) neigen die nozizeptiven Neurone dazu, ihre Erregung nach Abschalten eines längeren nozizeptiven Inputs beizubehalten bzw. schon bei sehr niedrigem Eingangssignal wieder aufzunehmen. Dem entspräche eine auch im Verhalten bzw. Empfinden beobachtbare globale Schmerzsensibilisierung nach längerer (zunächst noxisch verursachter) Schmerzerfahrung bei chronischen Schmerzpatienten, die in eine umfassende „sensorische Dekalibrierung“ übergehen kann (Lethem et al., 1983). Vermutlich wurde bisher der Einfluss des „wind-up“ bei der Chronifizierung von Schmerz überschätzt. Nach neuerer Literatur haben operante Lernprozesse einen wesentlichen Einfluss auf die Schmerzchronifizierung (Kleinböhl et al., 2005; Hölzl et al., 2005; Koeppe & Flor, 2005). Schließlich führen auch nicht-nozizeptive Nervensignale von Mechano- und Thermorezeptoren schon zu schmerzhaften Empfindungen.

Die Sensibilisierung kann sich auf verschiedenen Ebenen der Schmerzverarbeitung manifestieren: In der Peripherie, während der Reizübermittlung und auf zentraler Ebene nach peripherer Auslösung durch Verletzungen (Coderre et al., 1993; Dickenson, 1995). Besonderes Augenmerk gilt hierbei der Sensibilisierungsneigung multirezeptiver Neurone des dorsalen Horns (Mendell, 1966), wobei deren Schwellensenkung nicht auf einer akuten, medizinisch feststellbaren Verletzung basieren muss. Vielmehr können auch nicht mehr abbildbare Mikroläsionen der Muskelfasern einen „wind-up“- Prozess auslösen bzw. aufrechterhalten und somit zu einer Schmerzchronifizierung beitragen (Mense et al., 1997).

Es gibt zudem Hinweise, dass sich die zentrale Plastizität für sekundäre Hyperalgesie und zeitliche Summation in Abhängigkeit der Tätigkeit von NMDA-Rezeptoren entwickelt (Woolf & Thompson, 1991; Dougherty & Willis, 1992; Nagasaka et al., 1993).

Die unterschiedlichen Sensibilisierungsprozesse und Chronifizierungsprozesse können verschiedenen Klassen von Prozessen zugeordnet werden. Eine solche Zuordnung haben Woolf und Salter (2000) vorgenommen. Die Autoren unterscheiden unterschiedliche Sensibilisierungs- bzw. Chronifizierungsprozesse in der Schmerzverarbeitung und den Grad ihrer Reversibilität. Hierbei postulierten sie drei unterschiedliche Verarbeitungsstufen im Nervensystem.

Die Prozesse der aktivierungsabhängigen Plastizität sind reversibel und spielen sich in einem Zeitraum kürzer als 1 Minute ab. Sie haben keinen Einfluss auf die Chronifizierung von Schmerz.

Die zweite Ebene der Plastizität der Schmerzchronifizierung wird von den Autoren als Modulation bezeichnet, die nach intensiver schmerzhafter Reizung oder einer Noxe mittelfristig, also im Minuten- bis Stundenbereich, andauernde, aber reversible Veränderungen der Schmerzschwelle und Schmerzempfindlichkeit hervorrufen. Das perzeptive Korrelat der Modulation bilden die primäre und sekundäre Hyperalgesie sowie die Allodynie. Grundlage der primären Hyperalgesie ist die so genannte Heterosensitivierung nozizeptiver Afferenzen durch sensibilisierende Stoffe, die als Entzündungsmediatoren oder nach einer Gewebeschädigung als neurotrophe Faktoren auf die sensiblen Nervenendigungen einwirken.

Die sekundäre Hyperalgesie und Allodynie werden durch Prozesse der zentralen Sensibilisierung im Rückenmark infolge vorausgehender aktivierungsabhängiger Plastizität und peripherer Heterosensitivierung verursacht.

Die Vermittlung der Sensibilisierung erfolgt hierbei durch die erhöhte Erregbarkeit der NMDA-Rezeptoren in Neuronen des Nervensystems im Hinterhorn des Rückenmarks, was mit Schwellensenkung, Empfindlichkeitssteigerung und Ausdehnung der rezeptiven Felder dieser Neurone einhergeht. Diese Prozesse befinden sich am Übergang von reversiblen Vorgängen zur Chronifizierung. Bei der Chronifizierung von Schmerz auf der Ebene der Modifikation kommt es zu Veränderungen der Konnektivität im Nervensystem, die durch die Ausbildung neuer synaptischer Verbindungen sowie durch das Absterben von Zellen und das Wegfallen von hemmenden Interneuronen gekennzeichnet ist..

Vermutlich spielen sich diese langfristigen Veränderungen im Stunden-, Tage-Monate und Jahresbereich ab und werden durch induzierte Genexpressionen in

sensorischen Neuronen, welche die Empfindlichkeit der Zelle dauerhaft verändern, hervorgerufen.

Bereits bei nicht vorhandener oder geringer, noch nicht schmerzhafter Reizung tritt nun in einem derart veränderten schmerzverarbeitenden Nervensystem eine starke Erregung auf, die den klinischen Merkmalen chronischen Schmerzes entsprechen.

In der nachfolgenden Tabelle werden die Sensibilisierungs- und Chronifizierungsprozesse nach Woolf und Salter (2000) nochmals übersichtlich dargestellt:

Tabelle 1.1: Modell der neuronalen Plastizität bei Schmerz nach Woolf & Salter (2000)

	Aktivierungsabhängige Plastizität	Modulation	Modifikation
Prozesse	Autosensitivierung Veränderungen im Rezeptor durch Aktivierung „wind-up“	Heterosensitivierung Primäre Hyperalgesie; Entzündungsmediation; Veränderung der Rezeptormembran; Sekundäre Hyperalgesie; Allodynie -Zentrale Sensibilisierung -Disinhibition	-Genetische Veränderungen -veränderte Konnektivität (intralaminare Sprossung von A-Fasern) - Zelltod
Lokalisation	Nozizeptive Faser	Nozizeptive Fasern	Nozizeptive Fasern
Dauer des Reizes	< 1 Minute	Minuten-Stundenbereich	Stunden-Tage-Monate-Jahre
Reversibilität	Reversibel	Reversibel – Chronisch	Chronisch

Zerebrale Reorganisation

Neuere Forschungen zeigen, dass dauerhafte, bzw. repetitive Schmerzreizung substantielle Veränderungen in Gehirnarealen wie dem primären somatosensorischen Kortex zur Folge haben (Flor, 2002a).

Flor (2003) konnte bei der Untersuchung chronisch schmerzkranker Patienten in der funktionellen Bildgebung zeigen, dass der bei chronischen Schmerzen vermehrte sensorische Einstrom zu einer Vergrößerung des Repräsentations-

areals des betroffenen Körperteils führt. Es entsteht ein implizites somatosensorisches Schmerzgedächtnis.

Sowohl im somatosensorischen Kortex als auch im motorischen System wurde funktionale Reorganisation bei neuropathischem und muskuloskelettalem Schmerz nachgewiesen. Diese zentralen Veränderungen werden als „Schmerzgedächtnis“ interpretiert, das den Prozess des Schmerzinputs in das somatosensorische System und das motorische System verändert (Flor, 2003). Auch Vors et al. (2000) und Benoist et al. (1999) machten die Beobachtung, dass intensive Schmerzzustände zu einer vergrößerten Repräsentation des zum schmerzenden Körperteil gehörenden Areals im Thalamus und im Kortex führen.

Eine Studie von Flor (1997) zeigte, dass bei einer magnetresonanztomografischen Untersuchung eine signifikant erhöhte kortikale Reaktion im primären somatosensorischen Kortex stattfand.

Eine veränderte neuronale Plastizität bei chronischen Schmerzpatienten im Vergleich zu Gesunden konnte von mehreren Autoren bestätigt werden. Cook et al. (2004) stellten fest, dass die Hirnaktivität in mehreren Hirnarealen bei Fibromyalgiepatientinnen sowohl bei schmerzhaften als auch nicht schmerzhaften Reizen signifikant stärker ausgeprägt war als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Die verstärkte Hirnaktivität fand sich bei schmerzhaften Reizen in anderen Hirnregionen als bei nicht-schmerzhaften Reizen. Bei einer früheren Studie von Gracely et al. (2002) wurden bei der Applizierung von Druckreizen bei Fibromyalgiepatienten signifikant mehr Hirnareale aktiviert als bei der Kontrollgruppe. Gisecke et al. (2004) verglichen zwei Patientengruppen (muskuloskelettale Rückenschmerzpatienten und Fibromyalgiepatienten) mit einer gesunden Kontrollgruppe und stellten fest, dass bei den beiden Patientengruppen bei gleicher Anzahl von Druckschmerzreizen signifikant mehr Hirnareale aktiviert wurden als bei der gesunden Vergleichsgruppe. Wurden die Schmerzreize als gleich schmerzhaft eingeschätzt, wurde jedoch die gleiche Anzahl an Gehirnarealen gereizt. Jedoch schätzten die Patientengruppen deutlich häufiger gleiche Reize schmerzhafter ein als die Gesunden.

Beim Vergleich klinischer Gruppen fand Pridmore (2003) Veränderungen der Hirnstrukturen vorwiegend bei chronischen Schmerzpatienten mit vorheriger externer Läsion im Vergleich zu chronischen Schmerzpatienten ohne vorherige

Läsion. Die veränderte Neuroplastizität des zentralen Nervensystems nach einer Verletzung ist somit mitentscheidend, ob sich eine chronische Schmerzerkrankung entwickelt oder nicht. Die Veränderungen der Neuroplastizität hängen vom involvierten Schmerz ab. Eine erhöhte Vulnerabilität für nachfolgende neuroplastische Veränderungen bei präoperativen Schmerzen wird von Wilder-Smith (2002) beschrieben. Die kortikale Plastizität kann nach Flor (2003) bei chronischen Schmerzzuständen durch behaviorale Interventionen beeinflusst werden.

Eine Löschung des Schmerzgedächtnisses ist bisher jedoch nicht möglich (Sandkühler, 2001).

1.4.2 Psychologische Mechanismen der Schmerz-sensibilisierung und Chronifizierung

Bei psychologischen Störungsmodellen des chronischen Schmerzes wird davon ausgegangen, dass in der Ätiologie eines chronischen Schmerzes biologische Faktoren oft eine dominante Rolle spielen (z.B. Verletzungen, Operationen etc.), aber bei der Aufrechterhaltung häufig psychosoziale Faktoren gleichberechtigt oder überwiegend wirksam sind.

Das Zusammenspiel von biologischen, emotionalen, behavioralen und kognitiven Aspekten spielt bei der Erklärung der psychologischen Mechanismen der Schmerzsensibilisierung eine große Rolle für die Intensität und Qualität des individuellen Schmerzerlebens (Flor, 2002b).

Im Folgenden werden einige Aspekte psychologischer Mechanismen der Schmerzchronifizierung aufgeführt, die dann im Weiteren näher betrachtet werden. Verstärktes Schmerzerleben kann zu einer Minimierung der Kontrollüberzeugungen in einer bestimmten Situation (z.B. Leistungssituation) führen und somit zum verstärkten Schmerzerleben beitragen. Soziale Verstärkung von inadäquatem Schmerzverhalten lässt wiederum ein passives dysfunktionales Bewältigungsverhalten entstehen.

Es wird deutlich, wie komplex das Bedingungsgefüge der psychologischen Mechanismen bei einer Schmerzsensibilisierung sein kann.

Behaviorale Modelle der Chronifizierung von Schmerz:

Die behavioralen Modelle chronischer Schmerzen vermuten die Ursachen chronifizierter Schmerzen nicht im Individuum selbst, sondern nehmen Umwelteinflüsse als Ursache an (Flor, 1991). Einige Beispiele sollen diese Annahmen verdeutlichen:

Bereits als Kind lernt der Mensch den Umgang mit Schmerz und dessen Konsequenzen. Denke man hier nur an die unglückseligen Ausdrücke früherer Generationen, wenn kleine Jungen sich wehgetan hatten. (Ein Junge weint nicht, ein Indianer kennt keinen Schmerz....) Gelernt wurde für die späteren Männer, dass der Ausdruck von Schmerz und Leid sozial unerwünscht oder gar kindisch

ist. Zum einen führte dieses Verhalten dazu, dass die Jungen weniger Schmerz äußerten, jedoch nicht weniger Schmerzen hatten. Es ist somit zu vermuten, dass sie nicht in der Lage waren, geeignete Bewältigungsstrategien zur Bewältigung von Schmerz zu entwickeln, da derselbe nicht wahrgenommen und ausgedrückt werden durfte.

Im operanten Schmerzmodell von Fordyce (1976) entsteht Chronifizierung von Schmerz durch die kontingente Verstärkung von Schmerzverhalten. Die Reaktion der sozialen Umgebung einer Person auf deren Schmerzausdruck und Schmerzverhalten hat einen großen Einfluss auf Lernprozesse derselben. Fürsorgliches Verhalten, Abnahme von Pflichten, Erhöhung der Aufmerksamkeit und Zuwendung haben eine verstärkende Wirkung auf Schmerzverhalten. Wir sprechen hier von einem sekundären Krankheitsgewinn. Wenn adäquate Verhaltensweisen eher entmutigt bzw. nicht verstärkt werden, führt dies ebenso zu einer Verstärkung des Schmerzverhaltens. Es wird gelernt, dass bei Schmerzäußerungen wie etwa Stöhnen und Klagen vermehrte Schonung und Aufmerksamkeit resultieren. Das Schmerzverhalten wird aufrechterhalten (Lethem et al., 1983). Unmittelbar auftretende Lernprozesse spielen vermutlich eine hochbedeutsame Rolle (Flor, 1996). In der Akutphase eines Schmerzeschehens wird sinnvolles motorisches Vermeidungsverhalten (heilungsfördernd) aus Angst vor weiteren Schmerzen aufrechterhalten, obwohl die ursächliche Verletzung auskuriert ist. So wird zum einen kurzfristig eine Schmerzreduktion erreicht, durch das Verspannen anderer Muskeln beim Aufrechterhalten der Schonhaltung langfristig jedoch eine Verstärkung der Schmerzen verursacht.

Soziale wie psychologische Verstärkungsmechanismen halten die Schonhaltung und damit eventuell einhergehenden sozialen Rückzug aufrecht, vor allem dann, wenn keine funktionalen Bewältigungsstrategien zum Umgang mit belastenden Situationen zur Verfügung stehen. So wie die Lernprozesse aus den Reaktionen der Umwelt oder die unmittelbaren Lernprozesse (Schonhaltung) führen auch Kognitionen zu Lernprozessen. Hoffnungslose, verzweifelte, hilflose Gedanken sind eine nachvollziehbare Konsequenz vieler erfolgloser Behandlungsversuche. Sie selbst unterstützen und fördern aber auch die dysfunktionale Verhaltensregulation und führen zu negativen Emotionen, z.B. zu Depressivität.

Es entsteht ein Teufelskreis aus Schmerzerleben, negativen Kognitionen, negativen Emotionen und einem verstärkten Aufmerksamkeitsfokus auf das Schmerzgeschehen.

Lethem und Mitarbeiter (1983) erklären Chronifizierung von Schmerz auf der Basis eines **respondenten Lernmechanismus**. Angst wird zunächst als un-konditionierte Reaktion auf einen akuten Schmerzreiz gesehen, die schließlich durch Koppelung mit neutralen Reizen zur konditionierten Angstreaktion wird (Lethem et al., 1983). Ausgangspunkt des Modells ist immer eine organische Schädigung, die Angst auslöst. Das Individuum hat nun zwei Möglichkeiten, auf die Angst vor Schmerzen zu reagieren: Mit Konfrontation oder Vermeidungsverhalten. Wie das Individuum schließlich reagieren wird, hängt wiederum von verschiedenen Faktoren, wie z.B. belastende Lebensereignisse, persönliche Vorerfahrung mit Schmerzen, individuelle Bewältigungsstrategien sowie Persönlichkeitsfaktoren ab.

Reagiert eine Person eher mit Konfrontation, so wählt sie aktives Verhalten und wird dieses Verhalten einer ständigen Anpassung an den Auslösereiz unterzogen. Auslösender Reiz und individuelle Schmerzreaktion bleiben hierbei sinnvoll aufeinander bezogen. Bei Besserung der Symptomatik wird das Schmerzverhalten reduziert, bei Verschlechterung der Symptomatik wird es verstärkt. Reagiert eine Person eher mit Vermeidungsverhalten entsteht nach diesem Modell langfristig eine Diskrepanz zwischen auslösendem Reiz und emotional-affektiver Schmerzreaktionen. Der Rückzug und das Vermeiden vieler Aktivitäten führen zu Muskelatrophien, Beeinträchtigungen im Alltag und einer Verschlechterung der emotionalen Befindlichkeit (Depression) (Lethem et al., 1983; Flor, 2002b; Kleinböhl et al., 2005).

Das Furcht- Vermeidungs- Modell (Lethem et al., 1983; Vlaeyen et al., 2000) geht davon aus, dass die Furcht vor erneuten Schmerzen zu antizipatorischem Verhalten zur Reduktion der erwarteten Schmerzen eine wichtige Rolle bei der Schmerzchronifizierung spielt (Al-Obaidi et al., 2000). Der Schmerzleidende vermeidet immer geringere nozizeptive Reizintensitäten durch Schonhaltung und Vermeidungsverhalten. Treten bei anderen Bewegungen kurz Schmerzen auf, die durch kurzfristige „wind-up“-Prozesse sich verstärken, kommt es zu einem Erlernen übertriebener Schmerzvermeidung. Durch den diskriminativen Lernprozess kommt es zu einer „sensorischen Dekalibrierung“, so dass Reize,

die früher als wenig schmerzhaft oder gar nicht schmerzhaft erlebt wurden, zunehmend als schmerzhaft und zu vermeidend wahrgenommen werden (Lethem et al., 1983). Nach diesem Modell würde eine Schmerzchronifizierung unabhängig von Umweltfaktoren entstehen, sondern durch einen schleichenden operanten Lernprozess einer zunehmenden Schmerzempfindlichkeit. Aufgrund des passiven Verhaltens einer Person kann das emotionale Schmerzerleben nicht mehr an die sensorischen Schmerzanteile angepasst werden und führt schließlich zu einer Chronifizierung des Schmerzes. Schmerzen, die bei fehlendem Organbefund vorhanden sind oder gar verstärkt wahrgenommen werden, gründen ausschließlich auf den emotional-affektiven Komponenten. Schmerz wird nach diesem Modell als übertriebene subjektive Schmerzempfindung betrachtet. Die Bedeutung von Bewältigungsstrategien und Vermeidungsverhalten wurde in späteren Studien immer wieder aufgegriffen. Es ist heute unbestritten, dass diese Mechanismen eine wesentliche Rolle bei der Chronifizierung von Schmerz spielen (Flor, 1991; Flor et al., 1993; Flor & Birbaumer, 1993; Weickgenant et al., 1993).

Kognitiv-behaviorale Modelle der Schmerzchronifizierung:

Neben den bereits beschriebenen Prozessen von Vermeidungsverhalten, operanten und respondenten Lernmechanismen wurden zunehmend auch kognitive Prozesse bei der Verarbeitung von Schmerz mitberücksichtigt. Philips (1987) konnte aufgrund empirischer Studien zeigen, dass Vermeidungsverhalten das auffälligste Merkmal chronischer Schmerzpatienten ist. Vermeidungsverhalten führt zu kurzzeitiger Sensibilisierung gegenüber wiederholten aversiven Reizen und verringert die Reiztoleranz. Vermeidungsverhalten reduziert jedoch nicht den Schmerz. Dies ist nach Philips nur durch vermittelnde kognitive Prozesse erklärbar, z.B. durch die Überzeugung des Patienten, antizipierte höhere Schmerzintensitäten vermieden zu haben.

Langzeitbeobachtungen an Schmerzpatienten belegen, dass bei zunehmender Chronifizierung auch eine Zunahme von Vermeidungsverhalten, jedoch keine Abnahme der Schmerzintensität zu beobachten ist (Philips, 1987). Es ist somit davon auszugehen, dass Vermeidungsverhalten keine adäquate Strategie zur Reduktion von Schmerzen darstellt. Der Schmerz bleibt unabhängig vom Ver-

halten stabil und tritt zunehmend unabhängig vom Verhalten auf (Desynchronisierung). Patienten, die vermehrt Vermeidungsverhalten zeigen, berichten von einem zunehmenden Verlust an Kontrolle über den Schmerz.

Vermeidungsverhalten kann somit zu Chronifizierung, Sensibilisierung, Desynchronisierung von Schmerzwahrnehmung und Verhalten und Verlust der subjektiv wahrgenommenen Kontrolle über den Schmerz führen. Warum Personen das in der akuten Phase sinnvolle Vermeidungsverhalten über den auslösenden Reiz hinaus aufrecht erhalten, wird von Philips wie folgt erklärt: Er postuliert ein kognitives Modell, in dem Erwartungen und Überzeugungen, die durch frühere Erfahrungen mit Schmerz geprägt wurden, das individuelle Schmerzverhalten beeinflussen.

Schmerzhafte Reize motivieren Vermeidung und Rückzug durch Erwartung einer Schmerzzunahme. Frühere Schmerzerfahrungen können schließlich zu systematischen Verzerrungen dieser Erwartungen führen, die bei wiederholten Reizen als Sensibilisierung der erinnerten Schmerzhaftigkeit beobachtet wurde (Philips, 1987). Die Vermeidung schmerzhafter Reize kann möglicherweise die Erwartung der Schmerzzunahme bei Reizung weiter fördern und damit das Vermeidungsverhalten selbst verstärken. Das Vermeidungsverhalten wird schließlich durch einen Teufelskreis aus Vermeidung und dysfunktionalen Kognitionen aufrechterhalten.

Gracely et al. (2004) konnten zeigen, dass katastrophierende Kognitionen in Bezug auf eine Schmerzwahrnehmung (erhoben mit Coping Strategies Questionnaire) zu vermehrter Aufmerksamkeit auf Schmerzreize und vermehrten aversiven Emotionen in Bezug auf den Schmerz führten. Schmerzkatastrophieren, unabhängig von Einflüssen einer Depression, hing signifikant mit der Aktivierung von Hirnarealen zusammen, die in Verbindung mit der Antizipation von Schmerz, den Aufmerksamkeitsprozessen gegenüber Schmerz und der motorischen Kontrolle in Verbindung standen. Die Autoren konnten somit die Hypothese bestätigen, dass Katastrophieren über die Schmerzwahrnehmung durch veränderte Aufmerksamkeit, Antizipation und motorisches Verhalten zu einer Verstärkung der emotionalen Antworten auf Schmerz führt. In einer Studie von Flor (2002b) wiesen Rückenschmerzpatienten höhere Werte im Katastrophieren auf und hatten weniger bewältigende Selbststatements. Sie erwarteten signifikant häufiger Stress und wiesen eine höhere Depressivität auf.

Verhaltensmedizinische Konzepte der Chronifizierung von Schmerz

Die verhaltensmedizinischen Konzepte beinhalten eine multifaktorielle Sichtweise, bei der sowohl psychologisch-subjektive, motorisch-behaviorale und physiologisch-organische Ebenen integriert sind. Bei diesen Konzepten handelt es sich somit um mehrdimensionale Modelle von Schmerz (Flor, 1993). Eine Vielzahl empirischer Befunde konnte zeigen, dass die Interaktion zwischen physiologischen und psychologischen Faktoren zu relativ spezifischen Mechanismen der Aufrechterhaltung und Verstärkung von Schmerz bei bestimmten Krankheitsbildern führen (Flor, 1988; Flor & Turk, 1988; Flor & Schugens, 1992). Obwohl nach diesen Befunden davon ausgegangen werden muss, dass eventuell jede spezifische chronische Schmerzerkrankung auf eigene, spezifische Chronifizierungsprozesse zurückzuführen ist, konnten allgemeine, relevante Faktoren für einen Chronifizierungsprozess eruiert werden (Flor et al., 1987; Flor, 1991; Flor et al., 1993). Die Autoren entwickelten ein „Diathese-Stress-Modell“ der Schmerzchronifizierung. Dieses Modell beinhaltet sowohl biologische (Prädispositionen), als auch subjektive, behaviorale und physiologische Aspekte als Reaktion auf Schmerzreize. Darüber hinaus spielen bei diesem Modell kognitive Elemente wie die subjektive Wahrnehmung, vorhandene Bewältigungsstrategien (Coping-Strategien), Interpretation und Bewertung schmerzhafter Reize eine Rolle. Aufrechterhaltende Prozesse wie eine respondente oder operante Konditionierung führen schließlich zu einer Chronifizierung von Schmerz (Flor, 1991).

Schlussfolgerungen:

Bei nicht identifizierbarer peripherer Noxe wurden lange Zeit nur psychosoziale Prozesse als plausible Faktoren angenommen, so dass die Patienten oftmals als hypochondrisch dargestellt wurden, da aus medizinischer Sicht „nichts“ zu finden war.

Es sind jedoch, entsprechend den oben beschriebenen Modellen, allein medizinisch nicht identifizierbare, komplexe periphere und zentrale biologische Prozesse im schmerzverarbeitenden System (Coderre et al., 1993) sowie biologi-

sche, behaviorale und kognitive Prozesse (Flor, 1991) an der Chronifizierung von Schmerz beteiligt. Die verschiedenen psychologischen Modelle weisen auf eine Diskrepanz zwischen subjektivem Schmerzerleben und Schmerzverhalten hin. Somit ist eine Operationalisierung von Schmerzverhalten und subjektiver Wahrnehmung von Schmerz notwendig, um eine solche Diskrepanz „messbar“ zu machen. Nach den psychologischen Modellen einer Schmerzchronifizierung spielt eine Loslösung des subjektiven Schmerzerlebens von einer physiologisch-organischen Ursache eine wichtige Rolle. Experimentelle tonische Reizmodelle bieten sich hierbei an, um psychophysikalische Beziehungen zwischen definierten Schmerzreizen und subjektivem Erleben zu erfassen.

1.5 Beeinflussbarkeit der Schmerzchronifizierung

1.5.1 Pharmakologische Beeinflussung von Schmerz-sensibilisierung und Schmerzchronifizierung

Frühe Experimente am Rückenmark von Ratten konnten zeigen, dass NMDA-Antagonisten „wind-up“ hemmen konnten (Davies & Lodge, 1987; Dickenson & Sullivan, 1987). In der Studie von Woolf & Thompson (1991) hemmten NMDA-Antagonisten den Anstieg des Erregungsniveaus bei hochfrequenter C-Faser-Stimulation und hemmten die Übererregung nach zentraler Sensibilisierung. Eine Blockade der NMDA-sensitiven Ionenkanäle mittels eines NMDA-Antagonisten, wie dem in der Hauptstudie verwendeten Ketamin, lässt eine Reduktion oder aber Verhinderung einer Sensibilisierungsreaktion vermuten. Die Verbindung dieses spinalen Sensibilisierungsprozesses mit der subjektiven Empfindungszunahme bei schmerzhaften Reizen konnte schließlich von Price (1994) nachgewiesen werden: im Humanversuch wurde gezeigt, dass ein systematisch verabreichter NMDA-Antagonist (Dextromethorphan) die zeitliche Summation des zweiten Schmerzes vollständig blockieren kann. Dies ist ein starker Beleg für die Annahme, dass subjektive Sensibilisierungsphänomene bei anhaltender oder wiederholter schmerzhafter Reizung durch den spinalen "wind-up" und somit durch einen NMDA-Rezeptor-Mechanismus vermittelt werden. Die Arbeitsgruppe um Price (1997) konnte zudem Rezeptoraktivitäten NMDA-sensitiver Ionenkanäle identifizieren. Daher bieten sich NMDA-Antagonisten wie beispielsweise Ketamin (Ketaminhydrochlorid) als Intervention gegen zentrale Übererregung (z.B. bei neuropathischem Schmerz) an, nachdem die Möglichkeit, den „wind-up“ bei WDR-Neuronen (multirezeptive Neuronen) mit dieser Substanz zu unterbinden, bereits nachgewiesen werden konnte (Davies & Lodge, 1987; Dickenson & Sullivan, 1987).

Svendsen et al. (1998; 1999) konnten im Tierexperiment zeigen, dass es bei der Induktion einer Langzeitpotenzierung in einzelnen WDR-Neuronen nach C-Faser-Stimulation durch NMDA-Rezeptorantagonisten zu einer signifikanten Hemmung der Langzeitpotenzierung kam. Die Autoren schlossen daraus, dass NMDA-Rezeptoren bei lang anhaltenden Veränderungen der Plastizität des Rü-

ckenmarks eine Rolle spielen.

Experimentelle Studien untersuchten vornehmlich Schmerzverarbeitungsprozesse bei Gesunden, bei denen mittels unterschiedlicher Reizapplikationen (mechanisch, thermisch, elektrisch) Schmerz induziert und die Reaktionsneigung erfasst wurde. In Abhängigkeit vom experimentellen Paradigma und Medikation mit NMDA-Antagonisten ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse, die aber übereinstimmend eine Schmerzreduktion unter NMDA-Antagonisten belegen und somit auf die potentielle Bedeutung dieser Präparate im Kontext von chronifizierenden Prozessen hinweisen (Arendt-Nielsen et al., 1995, 1996; Stubhaug et al., 1997; Tan et al., 1998; Warncke et al., 1997).

Bei Studien an gesunden Probanden wurde bei Verabreichung von Ketamin in verschiedenen hohen Dosierungen eine Reduktion der zeitlichen Summationsprozesse bei wiederholter schmerzhafter Hitze- bzw. elektrischer Reizung festgestellt (Price et al., 1994; Arendt-Nielsen et al., 1995; Andersen et al., 1996; Warncke et al., 1997; Kleinböhl et al., 2006).

Therapieversuche mit NMDA-Antagonisten

Die in der Literatur beschriebenen Therapieversuche chronischer Schmerzen mit NMDA-Antagonisten belegen, dass diese Substanzen einen positiven Einfluss auf chronifizierte Schmerzen haben können (z.B. Backonja et al., 1994; Göbel et al., 1995; Nikolajsen et al., 1996; Quack, 1994).

Weitere Belege für einen Zusammenhang von spinalem „wind-up“ und Schmerzverarbeitungsprozessen erbrachten klinische Studien, in denen NMDA-Antagonisten zur Behandlung chronischer Schmerzen verwendet wurden (Felsby et al., 1995; Nikolajsen et al., 1996; Persson et al., 1995; Tabahashi et al., 1998; Yang et al., 1996). Verschiedene klinische Beobachtungen belegen weiterhin, dass NMDA-Antagonisten auch langfristig die traditionelle medikamentöse Schmerzbehandlung verbessern könnten, die an den peripheren Schmerzrezeptoren ansetzt (z. B. mit Azetylsalizylsäure und nicht-steroiden Antirheumatika) und bei chronischen Leiden oft unbefriedigend bleibt (Quack, 1994; Göbel et al., 1995). Außerdem soll der Effekt der NMDA-Antagonisten - modellgerecht - vor allem den Heilungsverlauf in der Nachbehandlung nach akuten Noxen beschleunigen und weniger die akute Schmerzsymptomatik selbst betreffen

(Quack, 1994). Stubhaug et al (1997) behandelten akuten prä- und postoperativen Schmerz über mehrere Tage (1-3 Tage) mit dem NMDA-Antagonisten Ketamin. Sie fanden eine Reduktion der veränderten zeitlichen Summation (s. Kap. 1.2.2, S. 27) bei wiederholten, nicht-schmerzhaften mechanischen Reizen, eine Verkleinerung des hyperalgetischen Wundareals bei punktueller Stimulation, eine Reduktion des Schmerzverlaufes sowie eine Reduktion des Morphinbedarfs. Die positiven Effekte der NMDA-Antagonisten hielten jedoch teilweise nur einige Stunden an. Stubhaug sieht in seinen Ergebnissen die Bestätigung eines Zusammenhanges zwischen zeitlicher Summation und zentraler Sensibilisierung. Koppert et al. (2003) stellten in einer Vergleichsstudie fest, dass sich Hyperalgesie und Schmerzen bei chronischen Schmerzpatienten bei Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin effektiver reduzierten als bei der Verabreichung von Remifentanyl. Nach Absetzen der Ketamininfusion ließen die positiven Effekte jedoch wieder nach.

Mehrere Autoren fanden in klinischen Untersuchungen an chronischen Schmerzpatienten unter Anwendung von Ketamin eine signifikante Reduktion der veränderten zeitlichen Summation bei nicht-schmerzhafter Reizung sowie eine signifikante Reduktion der Schmerzverläufe (Eide, 1994; 1995; Nikolajsen et al., 1996; Pud et al., 1998; Stubhaug et al., 1999). Weitere Autoren haben unter Anwendung von Ketamin auch bei zum Teil sehr kleinen Stichproben ähnliche Effekte einer Schmerzreduktion erzielt, jedoch mit teilweise starken Nebenwirkungen (Vick & Lamer, 2001; Fisher & Hagan, 1999; Persson et al., 1998).

Hocking et al. (2003) untersuchte in einer Evaluationsstudie die Wirkweise von Ketamin bei chronischen Schmerzpatienten. Bei chronischen neuropathischen Schmerzen ist demnach die Verwendung des NMDA-Antagonisten Ketamin am sinnvollsten, da sowohl der Schmerz als auch die hohen Dosen an Opioiden zu einer verstärkten Aktivität der NMDA-Rezeptoren beitragen. Der Autor weist jedoch darauf hin, dass es noch keine Effektivitätsstudie über Ketaminverabreichung im Rahmen chronischer Schmerzepisoden gibt. Kleinböhl et al. (2006) konnten jedoch mit Hilfe des NMDA-Antagonisten Amantadine eine Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung bei Patienten mit funktionellen Rückenschmerzen erzielen.

Schlussfolgerungen

Die aufgeführten Vorarbeiten legen den Schluss nahe, dass mit Hilfe des NMDA-Antagonisten Ketamin eine Hemmung der zentralen Sensibilisierung erreicht werden kann. Die perzeptive Sensibilisierung, die als Korrelat der zentralen Sensibilisierungsprozesse angesehen wird, lässt sich mittels der in den vorliegenden Studien verwendeten Messmethode der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfassen. Über das Erfassen der perzeptiven Sensibilisierung wären somit bei erfolgreicher Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin Rückschlüsse auf die zentralen Sensibilisierungsprozesse möglich. Die Duale Sensibilisierungsprozedur wäre somit möglicherweise ein Verfahren zur Indikation der pharmakologischen Behandlung bei bestehender perzeptiver Sensibilisierung. Falls dies bestätigt werden kann, eröffnen sich neue Behandlungsmöglichkeiten für die langwierig verlaufenden und meist therapieresistenten Formen chronischer Schmerzen. Hiervon würde vor allem eine Patientengruppe profitieren, die mit fortschreitender Chronifizierung immer geringere Chancen auf eine erfolgreiche Behandlung hat. Die Verabreichung eines NMDA-Antagonisten bei chronischen Schmerzpatienten könnte bei erfolgreicher Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung zentrale Sensibilisierung und eventuell das Entstehen eines Schmerzgedächtnisses verhindern. Allerdings müssen bei diesen Schlussfolgerungen die in jüngster Zeit in den Vordergrund getretenen Thesen einer wesentlichen Beteiligung der „fear-avoidance-Reaktion“ bei der Chronifizierung von Schmerz mitberücksichtigt werden.

1.5.2 Ketamin

Ketamin ist ein intravenös und intramuskulär injizierbares Allgemeinanästhetikum, das seit über 30 Jahren hergestellt und seit 1969 in der Bundesrepublik Deutschland eingesetzt wird.

Ketamin ist ein chirales Cyclohexanonderivat und zeigt damit chemische Ähnlichkeit mit bestimmten Halluzinogenen, wie zum Beispiel LSD (Lysergsäurediäthylamid). Ketamin 2-(2-Chlorphenyl)-2-methylaminoxid-hydrochlorid, ist ein wasserlösliches, weißes, kristallines Pulver. Das klassische Ketamin ist ein Racemat und besteht aus den Enantiomeren S(+) und R(-) Ketamin im Verhältnis 1:1. Das in dieser Studie verwendete S(+)Ketamin ist der pharmakologische Hauptwirkbestandteil des Racemats. In Versuchen zeigte das S(+) Ketamin gegenüber dem Racemat eine doppelt und gegenüber dem R(-) Ketamin eine dreifach höhere analgetische und anästhetische Potenz. In der vorliegenden Studie wurde das S-(+)-Ketamin als Reinsubstanz injiziert. Beim Einsatz von Ketamin in anästhetischer Dosierung (1-2 mg / kg KG i.v.) kommt es zum Auftreten einer sogenannten „dissoziativen Anästhesie“. Das heißt, es kommt zu einer veränderten Bewusstseinslage ohne einen narkotischen Schlafzustand, aber in Kombination mit einer ausgeprägten Analgesie. Die Eindrücke der Patienten in dieser Bewusstseinslage können sehr unterschiedlich sein, von einfachen Gefühlsveränderungen bis hin zu komplexen Änderungen der eigenen Körperwahrnehmung. Diese Form der Anästhesie wird als die Folge einer funktionellen Entkopplung des thalamo-neokortikalen Systems vom limbischen System vermutet. Die analgetische Wirkung des Ketamins tritt jedoch auch bereits in Dosen auf, bei denen kein dissoziatives Verhalten beobachtet wird und hält auch nach Abklingen der Anästhesie noch an.

Im Bereich des menschlichen ZNS werden nach der Wirkung spezifischer Agonisten zwei Typen von Glutamaterezeptoren unterschieden. Diese spezifischen Rezeptoren sind zum einen der NMDA-Typ (N-Methyl-D-Aspartat), sowie der Kainat – Typ (non-NMDA). Bei der Öffnung der NMDA- assoziierten Ionenkanäle können relativ schnell Na^+ - und Ca^{2+} - Ionen in die Zelle einströmen. Dies führt unter anderem zu einer Aktivierung verschiedener Enzymsysteme und zu einer Erhöhung der Empfindlichkeit der Synapsen.

Ketamin ist als nicht-kompetitiver Antagonist am NMDA-Rezeptor in seiner Wirkung bekannt. Die Blockade entsteht durch Bindung an die Phencyclidin-Bindungsstelle innerhalb des Rezeptormoleküls.

Die Blutdruckerhöhung und Beschleunigung der Herzfrequenz, sowie die Erhaltung der Schutzreflexe wird über eine zentrale Aktivierung des sympathischen Nervensystems erklärt.

1.6 Funktionelle Bildgebung der Schmerzverarbeitung

Durch die Entdeckung des „Blood Oxygenation Level Dependent“ (BOLD)-Effekt durch Ogawa et al. (1990) gewinnt die Methode der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) in vielen Bereichen der Hirnforschung zunehmend an Bedeutung.

Für die funktionelle Bildgebung wird das Blut als ein intrinsisches Kontrastmittel verwendet, in dem die unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut ausgenutzt werden. Im Gehirn besteht ein Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und erhöhtem Sauerstoffverbrauch, da die Nervenzellen zur Energiegewinnung Sauerstoff und Glukose aus dem Blut benötigen und dieser erhöhte Sauerstoffverbrauch sofort mit erhöhter Sauerstoffzufuhr kompensiert wird. Durch die Ausnutzung der unterschiedlichen magnetischen Eigenschaften von sauerstoffreichem und sauerstoffarmem Blut gelingt es, die bei sensorischer Reizung, motorischer Aktivität (wie z. B. Fingerbewegungen) und bei kognitiven Leistungen aktiven Gehirnareale in funktionellen Karten abzubilden. Die Schmerzverarbeitung stellt hierbei ein besonders interessantes Gebiet dar, da bisher vergleichsweise wenig über die Prozesse und Zusammenhänge der beteiligten Areale im Gehirn bekannt ist. In den neueren Studien zur funktionellen Bildgebung der zerebralen Schmerzverarbeitung wird die Beteiligung einiger Hirnareale bei der Schmerzverarbeitung hervorgehoben, deren Aktivität von mehreren Autoren nachgewiesen werden konnte (Mense, 2004; Giesecke, 2004; Treede, 1999; Gracely et al., 2004; Almeida et al., 2004; Porro et al., 2003) (s. K. 1.2.3, S. 31).

Die Entwicklung ereignisgesteuerter Messtechniken in den vergangenen Jahren erlaubt die Darstellung der Gehirnaktivität mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung (Meyer, 2001).

Im Rahmen der Pilotstudie „Funktionelle Bildgebung“ wurden EPI-Sequenzen verwendet, mit denen die zerebrale Verarbeitung experimenteller thermischer Schmerzreize sowie die zerebralen Korrelate von Schmerzsensibilisierung untersucht werden konnten.

Die Magnetresonanztomografie bietet die Möglichkeit, Hirnfunktionen nicht-invasiv abzubilden.

2 Ziele und Fragestellungen

Aus dem im Rahmen der theoretischen Grundlagen aufgeführten wissenschaftlichen Hintergrund lassen sich für die vorliegende Arbeit in Bezug auf die Untersuchung verschiedener Aspekte der perzeptiven Sensibilisierung mehrere Fragestellungen ableiten, die im Folgenden aufgeführt werden.

Die Fragestellungen wurden im Rahmen von insgesamt drei Studien untersucht. Vor der Darstellung der spezifischen Fragestellungen, die in den drei Teilstudien beantwortet werden sollen, erfolgt die Darstellung der Ziele der vorliegenden Teilstudien:

- **Studie I (Teilstudie: Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung)** hatte die Entwicklung einer speziell für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung geeigneten Kontinuierlichen Größenschätzung zum Ziel. Dieses experimentelle Verfahren erfasst während der tonischen Hitzeschmerzreizung eine kontinuierliche Einschätzung der subjektiven Empfindungsveränderung. Zur Evaluierung dieses Verfahrens wurde ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der bereits klinisch validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl, 1996) und der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung vorgenommen.
- **Studie II (Pilotstudie: Funktionelle Bildgebung der Schmerzwahrnehmung)** hatte die praktische Anwendung des neu entwickelten Herstellungsverfahrens in der funktionellen Bildgebung zum Ziel. Untersucht wurde, ob sich die Prozesse der zentralnervösen Verarbeitung von Schmerz in der funktionellen Bildgebung abbilden lassen.
- **Studie III (Hauptstudie: Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden)** hatte die pharmakologische Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin zum Ziel. Durch die Blockade der NMDA-Ionenkanäle mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin wurde untersucht, ob sich die perzeptive Sensibilisierung während tonischer Hitzereizung bei gesunden Probanden in Abhängigkeit der Dosierung des NMDA-Antagonisten beein-

flussen lässt. Die perzeptive Sensibilisierung wurde mittels der Dualen Sensibilisierungsprozedur operationalisiert. Bei Studie III handelt es sich um eine Einfach-Blind-Studie mit der Bildung einer Verum-Gruppe und einer Placebo-Gruppe, um den Einfluss des NMDA-Antagonisten Ketamin auf die Schmerzsensibilisierung zu untersuchen. Nach Durchführung der Studie wurde ein Debriefing vorgenommen.

2.1 Teilstudie:

Evaluation einer kontinuierlichen Größenschätzung

In der vorliegenden Studie wurde, speziell zur Anwendung in der funktionellen Bildgebung, ein neues Verfahren zur kontinuierlichen Größenschätzung entwickelt. Dieses experimentelle Verfahren wurde aus der von Kleinböhl (1996) entwickelten und klinisch validierten „Dualen Sensibilisierungsprozedur“ weiterentwickelt und mit Hilfe dieser evaluiert (Beide Prozeduren werden ausführlich in den Kapiteln 3.3.2, S. 88 und 3.3.3, S. 92 beschrieben).

Um Sensibilisierung auf zentralnervöser Ebene abbilden zu können, wurde die Prozedur der tonischen Hitzereizung mit retrospektiver Einschätzung der Empfindungsveränderung (Duale Sensibilisierungsprozedur) so abgeändert, dass sie zur Anwendung bei der funktionellen Magnetresonanztomografie verwendet werden kann. Eine tonische Hitzereizung wurde in beiden Prozeduren gewählt, da Reizdauer und -intensität sehr gut kontrollierbar sind und tonische Reize klinische Schmerzen gut aufgrund der Reizdauer abbilden können (Kleinböhl, 1996). Beide Prozeduren unterschieden sich im Zeitpunkt der Erfassung einer Empfindungsveränderung. Bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfolgt die Erfassung einer Empfindungsveränderung retrospektiv, während bei der Kontinuierlichen Größenschätzung eine simultane Einschätzung der Empfindungsveränderung vorgenommen wird.

Die Studie befasst sich mit der Frage, ob die Duale Sensibilisierungsprozedur und die Kontinuierliche Größenschätzung vergleichbare Parameter der perzeptiven Sensibilisierung erfassen. In dieser Studie wird untersucht, ob auch die Kontinuierliche Größenschätzung subjektive Wahrnehmungsveränderungen der Probanden bei tonischer Hitzeschmerzreizung abbilden kann. Zuerst musste die Frage beantwortet werden, ob der Sensibilisierungskennwert der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung Adaptation bzw. Sensibilisierung abbilden kann. Es wurden folgende Hypothesen abgeleitet:

Hypothese 1:

Sensibilisierungs- bzw. Adaptationsprozesse während tonischer Hitzereizung lassen sich durch die Sensibilisierungskennwerte der Dualen Sensibilisierungsprozedur abbilden. Beide Prozesse lassen sich auch mit Hilfe des Sensibilisierungskennwertes der Kontinuierlichen Größenschätzung abbilden.

Schließlich war zu klären, ob ein Zusammenhang zwischen dem Sensibilisierungskennwert der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem Sensibilisierungskennwert der Kontinuierlichen Größenschätzung besteht.

Sollte sich Hypothese 1 bestätigen und beide Prozeduren das Gleiche messen, müsste ein gleichgerichteter Zusammenhang zwischen den Kennwerten beider Prozeduren bestehen. Daraus ist folgende Hypothese abgeleitet:

Hypothese 2:

Es besteht ein positiver Zusammenhang zwischen den psychophysiologischen Kennwerten der perzeptiven Sensibilisierung der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem psychophysikalischen Kennwert der perzeptiven Sensibilisierung der Kontinuierlichen Größenschätzung.

2.2 Pilotstudie: Funktionelle Bildgebung der Schmerzwahrnehmung (Studie II)

Die Pilotstudie Funktionelle Bildgebung (Studie II) beinhaltet die konkrete Anwendung der in Studie I evaluierten Kontinuierlichen Größenschätzung in der funktionellen Bildgebung. Sie beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich die Unterschiede der zerebralen Schmerzverarbeitung bei schmerzhaften Reizen im Vergleich zu nicht-schmerzhaften Reizen bei experimenteller Hitzeschmerzreizung in der funktionellen Bildgebung abbilden lassen. Folgende Hypothesen werden überprüft:

Hypothese 3:

Die zentralnervöse Verarbeitung von Schmerz lässt sich mit Hilfe der Kontinuierlichen Größenschätzung in der funktionellen Bildgebung nachweisen.

Hypothese 4:

Bei der zentralnervösen Verarbeitung von Schmerz sind bestimmte Hirnareale beteiligt.

Hypothese 5:

Die Kontinuierliche Größenschätzung ermöglicht den Vergleich der zentralnervösen Verarbeitung von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reizen.

Wesentlicher Bestandteil dieser Studie ist das Auffinden der bei den jeweiligen Prozessen beteiligten Hirnarealen.

2.3 Hauptstudie:

Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden (Studie III)

Es wird aufgrund der unter Kapitel 1.5.1 angeführten Literatur vermutet, dass die in dieser Studie angewandte Duale Sensibilisierungsprozedur mittels der tonischen Hitzeschmerzreize zeitliche Summation durch spinalen „wind-up“ vermittelt. Es ist zu vermuten, dass mittels der Dualen Sensibilisierungsprozedur aktivierungsabhängige Plastizität erzeugt wird und die Prozedur als experimentelles Paradigma zum Nachweis der Bedeutung des „wind-up“-Prozesses dient. Mit den klinischen Beobachtungen der Symptomreduktion unter Ketamin-Applikation in klinischen und experimentellen Studien bei Akutschmerz stellt die Beeinflussung der Sensibilisierung unter Anwendung eines NMDA-Antagonisten einen weiteren Schritt zum Verstehen ätiologischer Prozesse bei chronischem Schmerz dar, der richtungsweisend für künftiges therapeutisches Eingreifen sein könnte.

So konnte von Kleinböhl (2006) bei einer Patientengruppe, bei der pathologische Prozesse mit anderen diagnostischen Verfahren selten nachgewiesen werden konnten (muskuloskelettalem Schmerz, Kopfschmerzen), eine Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung mit Hilfe eines NMDA-Antagonisten nachgewiesen werden.

In der vorliegenden pharmakologischen Hauptstudie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden wird der Frage nachgegangen, ob die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin in Abhängigkeit zur Konzentration zu einer Reduktion der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden führt. Die Studie wird als eine Vorarbeit zur systematischen Anwendung von Ketamin bei chronischen Schmerzpatienten gesehen, sollten sich die folgenden Hypothesen bestätigen.

Bei der Studie handelt es sich um eine Einfach-Blind-Studie mit Placebo-Kontrolle. Unter drei unterschiedlichen Ketamindosierungen wird die Duale Sensibilisierungsprozedur durchgeführt. Außer der Ketamindosierung werden die weiteren Messparameter konstant gehalten (s. K. 6.2, S. 157). Ziel der Studie ist es, zu zeigen, dass es bei Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin zu ei-

ner dosisabhängigen Reduktion der Sensibilisierung kommt (Koppert et al., 2003; Kleinböhl, 1996).

Aus dieser Annahme ergibt sich die folgende Hypothese:

Hypothese 6:

Es wird erwartet, dass bei der perzeptiven Sensibilisierung, die mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur gemessen wird, die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch dosisabhängig sensitiv auf die Gabe des NMDA-Rezeptor-Antagonisten Ketamin reagieren, so dass eine Reduktion der Sensibilisierung stattfindet.

Da davon auszugehen ist, dass bei ein und demselben Probanden die an drei Zeitpunkten erhobenen individuellen Schmerzschwellen nicht unabhängig von einander sind (Möltner, 1993), ist zu erwarten, dass die individuellen Schmerzschwellen einen Einfluss auf die Sensibilisierungskennwerte der Dualen Sensibilisierungsprozedur haben. Es ergibt sich folgende Hypothese:

Hypothese 7:

Die individuellen Schmerzschwellen (Ausgangsniveau) haben einen Einfluss auf die subjektiven Sensibilisierungsparameter.

Schließlich interessierte im Sinne eines Intergruppenvergleiches die Frage, ob sich die Schmerzsensibilisierung der Gruppen Verum und Placebo in den drei Ketaminkonzentrationen unterscheiden. Sollte Hypothese 8 bestätigt werden und in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration es innerhalb der Verum-Gruppe zu einer Reduktion der Schmerzsensibilisierung kommen, so müssten die Sensibilisierungskennwerte der Placebo-Gruppe über die drei Durchgänge hinweg konstant bleiben, da die Probanden dieser Gruppe in allen drei Durchgängen ausschließlich sterile Kochsalzlösung verabreicht bekommen. Mit zunehmender Ketamindosierung sollte der Unterschied in der perzeptiven Sensibilisierung zwischen den beiden Gruppen zunehmen. Es ergibt sich folgende Hypothese:

Hypothese 8:

Die Gruppen Verum und Placebo unterscheiden sich zunehmend mit Erhöhung der Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe in der perzeptiven Schmerz-sensibilisierung. Es wird erwartet, dass die Sensibilisierung der Probanden der Verum-Gruppe mit zunehmender Ketaminkonzentration abnimmt, während die Sensibilisierung der Placebo-Gruppe über alle drei Durchgänge hinweg konstant bleibt.

Schließlich interessierte die Frage, ob eine Interaktion zwischen subjektiver Reizstärke, Ketaminkonzentration und Zugehörigkeit zu einer pharmakologischen Bedingung, im Sinne eines Interaktionseffektes, besteht.

Hypothese 9:

Es besteht eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit (Verum/Placebo), Ketaminkonzentration und Reizstärke. Es wird erwartet, dass bei überschwelligen Reizen, der Zugehörigkeit zur Verum-Gruppe und unter der höchsten Ketaminkonzentration eine maximale Reduktion der Sensibilisierung stattfindet.

Schließlich soll im Rahmen dieser Studie untersucht werden, ob ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den subjektiven Einschätzungen der Gesamtschmerzhaftigkeit der Reize von Seiten der Probanden und der Stärke eines Reizes besteht.

Hypothese 10:

Es besteht ein eindeutiger, gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (VAS) und der Stärke eines Reizes. Es wird erwartet, dass ein starker, überschwelliger Reiz als schmerzhafter eingeschätzt wird als ein schwacher unterschwelliger Reiz.

Sollte Hypothese 8 bestätigt werden, es also unter der Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin zu einer Reduktion der Sensibilisierung kommen, wäre als weitere Forschung eine klinische Überprüfung dieser Ergebnisse sinnvoll. Um Ketamin systematisch bei chronisch Schmerzpatienten einsetzen zu können, muss auch auf mögliche Nebenwirkungen eingegangen werden. Neben-

wirkungen können je nach Schwere zu einer Beeinträchtigung der Lebensqualität führen. Es wäre zu erwarten, dass Ketamin selbst bei einer erfolgreichen Reduktion der Sensibilisierung, aber bei Auftreten vieler unangenehmer Nebenwirkungen zu einer verminderten Compliance von Seiten des Patienten führen würde. Die günstigen Effekte einer Reduktion der Schmerzen aufgrund einer gehemmten Schmerzsensibilisierung hätten für den Patienten auf anderen Gebieten eventuell massive Einschränkungen zur Folge. Daher wurde in dieser Studie untersucht, inwieweit sich Ketamin in Abhängigkeit zur Konzentration auf das Reaktionsvermögen, Träume und Halluzinationen und die Befindlichkeit der Probanden auswirkte. Für die Untersuchung möglicher Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens ergibt sich folgende Hypothese:

Hypothese 11:

Das Reaktionsvermögen der Probanden wird durch keine der in dieser Studie verabreichten Dosierung des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinträchtigt.

Als mögliche weitere Nebenwirkung wurde das Auftreten von Träumen und Halluzinationen erfasst, da diese Nebenwirkungen am ehesten bei einem dissoziativen Anästhetikum zu erwarten sind.

Hypothese 12:

Bei den verabreichten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin erleben die Probanden der Verum-Gruppe keine signifikant häufigeren Halluzinationen oder Träume als die Probanden der Placebo-Gruppe.

Des Weiteren erschien es sinnvoll, unter dem Aspekt einer systematischen Verabreichung des Ketamin bei chronischen Schmerzpatienten Veränderungen in der Befindlichkeit der Probanden zu erfassen. Schließlich macht es für den Patienten keinen Sinn, zwar einerseits eine Reduktion der Schmerzen zu erfahren, andererseits jedoch unter starken Beeinträchtigungen seiner Befindlichkeit zu leiden. Auch hier müsste mit einer verminderten Compliance gerechnet werden. Es ergibt sich folgende Hypothese:

Hypothese 13:

Das Wohlbefinden der Probanden wird durch die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin nicht beeinträchtigt.

Die Schmerzwahrnehmung eines Menschen lässt sich in die zwei groben Wahrnehmungsaspekte des sensorischen Schmerzes und des affektiven Schmerzes unterscheiden. Im Rahmen der Studie interessierte die Frage, welcher Aspekt des Schmerzes unter der Gabe verschiedener Konzentrationen des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinflusst bzw. verändert werden konnte und in welche Richtung. Unter der Annahme, dass Hypothese 8 bestätigt wird, es also zu einer zunehmenden Reduktion der Schmerzsensibilisierung bei zunehmender Ketaminkonzentration kommt, wäre zu erwarten, dass die sensorische Schmerzkomponente unter zunehmender Ketaminkonzentration abnimmt. Ist der Schmerz nicht mehr so stark, ist zu erwarten, dass auch seine affektiv-aversive Komponente abnimmt. Aus diesen Überlegungen ergibt sich folgende Hypothese:

Hypothese 14:

Sowohl die affektive als auch die sensorische Komponente des stärksten Reizes reduzieren sich unter Gabe des NMDA-Antagonisten in Abhängigkeit zur Dosierung. Der Schmerz wird bei zunehmender Konzentration des NMDA-Antagonisten Ketamin als weniger schmerzhaft wahrgenommen und weniger aversiv erlebt.

3 Allgemeine Methodik

3.1 Stichproben

Insgesamt nahmen 45 Probanden an den drei Teilstudien teil.

Die Stichprobe der gesunden Probanden bestand teilweise aus Mitarbeitern des Otto-Selz-Institutes der Universität Mannheim und teilweise wurden die Probanden über Aushänge an der Universität Mannheim rekrutiert. Alle gesunden Probanden, die an den Studien I, II und III teilnahmen, erhielten als Aufwandschädigung eine Teilnahmevergütung von 40 €.

Für die Teilnehmer der Studien I, II und III galten die folgenden **Ausschlusskriterien**: Medikationen, die das Bewusstsein trüben können bzw. dämpfend wirkende Neuroleptika oder Opiate. Ausgeschlossen wurden weiterhin Probanden mit schwerer koronarer Herzerkrankung, manifesten Psychosen und nicht kontrolliertem Hypertonus. Ein Verdacht auf eine Suchtproblematik (Drogen-, Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit) war ebenfalls Ausschlusskriterium. Weiteres Ausschlusskriterium für die gesunden Probanden dieser drei Teilstudien waren Rückenbeschwerden, wiederkehrende Kopfschmerzen oder Migräne. Die Probanden durften darüber hinaus weder neurologische noch dermatologische Erkrankungen aufweisen.

Im Rahmen einer Voruntersuchung (Schwellenmessung) wurden die Probanden ausgeschlossen, die nach den Normdaten der psychophysikalischen Schwellenmessungen (Kontrollvariable: phasische Schmerzschwellen) oder explizit durch neurologische Erkrankungen (Neuropathien, Epilepsie) eine veränderte Sensibilität der Temperaturempfindung aufwiesen (Möltner, 1993). Für die Pilotstudie zur funktionellen Bildgebung (Studie II) wurden Probandinnen mit bestehender oder vermuteter Schwangerschaft oder mit eingesetzter Spirale ausgeschlossen. Ebenfalls Ausschlusskriterium waren das Tragen eines Herzschrittmachers oder implantierte Metallteile im Körper.

Im Folgenden wird die Aufteilung der insgesamt 45 Probanden auf die drei Teilstudien tabellarisch dargestellt:

Tabelle 3.1: *Verteilung der Stichproben auf die drei Teilstudien*

Teilstudie	N	Geschlecht	Durchschnittsalter
I Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung	13	M = 8 W = 5	— X = 28,1
II Pilotstudie Funktionelle Bildge- bung	5	M = 3 W = 2	— X = 32,3
III Pharmakologie der Schmerzsen- ibilisierung bei Gesunden	27	M=18 W= 9	— X = 28,2

Alle 45 Probanden gaben vor den Untersuchungen ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an den entsprechenden Studien (siehe Anhang). Alle Teilstudien wurden durch eine lokale Ethikkommission positiv begutachtet und entsprachen den Richtlinien der revidierten Deklaration von Helsinki. .

3.2 Apparatur

3.2.1 Reizgerät Laborstudien (PATH-Tester)

Die Duale Sensibilisierungsprozedur nach Kleinböhl (1995,1996) wurde in den Studien zur Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I) und in der Studie zur Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden (Studie III) verwendet. Bei dieser Prozedur erfolgte eine tonische Hitzeschmerzreizung (s. K. 3.2.1, S. 72). Diese experimentelle Hitzereizung wurde mit einer computergesteuerten Kontaktthermode durchgeführt (PATH-Tester MPPI 100, Fa. Phywe, 1988 in Zusammenarbeit mit dem MPI für Psychiatrie, München). Der PATH-Tester ermöglichte die Applikation von Temperaturreizen in einem Temperaturbereich von 12°C (niedrigste mögliche Temperatureinstellung) bis 52°C (höchste mögliche Temperatureinstellung) mit einer relativen Genauigkeit von 0,05°C. Die Reizparameter, wie Heiz- und Kühlraten (Temperaturänderungsrate in °C/s), Reiztemperatur und Reizdauer konnten über eine menügesteuerte Software variiert werden. Das Gerät wurde für die Diagnostik kleiner Nervenfasern (A- δ und C-Fasern) entwickelt (Galfe et al., 1990). Die Durchführung standardisierter Verfahren wie die der Messung von Warm-Kaltsensibilität, phasischen Schmerzschwellen und der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfolgte durch einen Steuerrechner mit entsprechender Software.

Ein Laborwagen enthielt den Steuerrechner mit Bildschirm, das Thermo-
densteuerungsgerät sowie den Trenntransformator und einen Drucker.



Abb. 3.1: *Apparaturaufbau mit Proband zur Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Der Proband schaut auf einen Monitor, auf dem während der Untersuchung die visuellen Analogskalen zur Einschätzung einer Temperaturveränderung und zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit eines Reizes abgebildet werden. Im Vordergrund befinden sich der Steuerrechner für den Versuchsleiter sowie der Drucker.*

Die Thermode hatte eine Fläche von 1,6 cm x 3,6 cm. Der Anpressdruck der Thermodenfläche wurde durch eine federnde Lagerung sowie eine Kompensationseinrichtung für das Eigengewicht des Thermodenkopfes konstant gehalten. Als standardisierter Messort wurde der Thenar (Daumenballen) der nicht dominanten Hand verwendet. Die Kontaktthermode wurde in einer Kunststoffhalbkugel, die eigens für diese gebaut wurde, auf der Armlehne des Untersuchungsstuhles integriert und ermöglichte so eine bequeme Auflage der Handfläche und des Unterarmes. Zur Vermeidung eines Druckschmerzes am aufliegenden Arm befand sich auf der Armlehne ein Schaumstoffkissen, welches eine bequeme Auflagefläche bot.



Abb. 3.2: Styroporhalbkugel mit eingelassener Thermode. Der Unterarm des Probanden ruht dabei auf einem Schaumstoffkissen, das den Arm so abstützt, dass die Hand genau die Styroporhalbkugel umfassen kann und der Thenar sicher auf der Thermode ruht.

Ein an den PATH-Tester angeschlossenes Tastenfeld, das der Proband mit der dominanten Hand bediente, diente sowohl zur Erfassung der Probandenreaktionen über die Schätzskalen (s. K. 3.2.1.1, S. 76) als auch zur Übermittlung von Signalen an den Probanden. Das Tastenfeld enthielt insgesamt drei Reaktionstasten. Die Tasten „Heizen“ bzw. „Kühlen“ ermöglichten es dem Probanden, die Thermodentemperatur zu ändern. Durch Drücken der mittleren „Antwort“-Taste bestätigte der Proband seine Eingaben.

Zur Verdeutlichung der Funktionen der Tasten des Tastenfeldes war die Taste „Heizen“ rot und die Taste „Kühlen“ blau. Ein Leuchtfeld oberhalb der Tasten verdeutlichte dem Probanden, welche Tasten gerade bedient werden konnten.

Nach Betätigung der „Antworttaste“ zur Bestätigung einer Eingabe durch den Probanden erloschen die Leuchtfelder über den Tasten.

Im oberen Teil der Tastatur signalisierten zwei rote Leuchtfelder die Zeitdauer des Merkintervalles bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (s. K. 3.3.2, S. 85).

Zwei weitere rote Leuchtfelder am Tastenfeld dienen als visuelle Hinweisreize zur Strukturierung des Experimentes.



Abb. 3.3: Handschaltpult für den Probanden. Während der Dualen Sensibilisierungsprozedur diente das Tastenfeld dem Probanden für Einschätzungen einer Temperaturveränderung, der Wiederherstellung der zuvor eingprägten Temperatur sowie der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit jedes einzelnen Reizes. Die beiden Leuchten am oberen Ende des Handschaltpultes (Intervall 1 und Intervall 2) leuchten während des Merkintervalles.

3.2.1.1 Schätzskalen

Die zur Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung erforderlichen Schätzskalen aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur entsprechen den von Kleinböhl (1996) entwickelten visuellen Analogskalen und wurden über einen Monitor dargeboten, zu dem der Proband während der gesamten Untersuchung direkten Blickkontakt hatte (Probanden-Display). Mit Hilfe der Schätzskalen wurden folgende Messparameter erhoben:

Δ E: Das Maß zur Erfassung der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung während der tonischen Hitzeschmerzreizung

Δ T: Herstellungsmaß zur Herstellung der zuvor im Merkindervall eingprägten Reiztemperatur nach Ablauf der tonischen Reizung und der Einschätzung von ΔE

VAS: Maß zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit: Einschätzen der subjektiv empfundenen Gesamtschmerzhaftigkeit am Ende eines Reizes mit Hilfe einer visuellen Analogskala mit den Polen 0= kein Schmerz und 100= sehr starker Schmerz

Die subjektive Einschätzung der oben beschriebenen Parameter erfolgte mittels des Tastenfeldes durch den Probanden. Bei der retrospektiven Einschätzung einer Temperaturveränderung nach der tonischen Hitzeschmerzreizung und der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit mittels einer visuellen Analogskala veränderte sich bei Betätigung der Tasten „Heizen“ bzw. „Kühlen“ die Temperatur nicht.

Eine Temperaturveränderung an der Thermode bei Betätigen der Tasten „Heizen“ bzw. „Kühlen“ erfolgte ausschließlich bei der Herstellung der zuvor im Merkindervall eingprägten Temperaturempfindung (s. K. 3.3.2, S. 85).

Erfassung einer subjektiv empfundenen Temperaturveränderung nach der tonischen Reizung (ΔE)

Die vom Probanden nach jeder tonischen Reizung eingeschätzte Empfindungsveränderung erfolgte über den Probandenmonitor.

Die Mitte der Skala enthielt den Nullpunkt (keine Wahrnehmungsveränderung), die obere Hälfte der Skala enthielt die Werte $+0,5^{\circ}\text{C}$ und $+1^{\circ}\text{C}$, die unterhalb des Nullpunktes befindliche Skalenhälfte enthielt die Werte $-0,5^{\circ}\text{C}$ und -1°C . Der Proband konnte in $0,2^{\circ}\text{C}$ -Zwischenschritten seine subjektive Einschätzung einer Temperaturveränderung vornehmen.

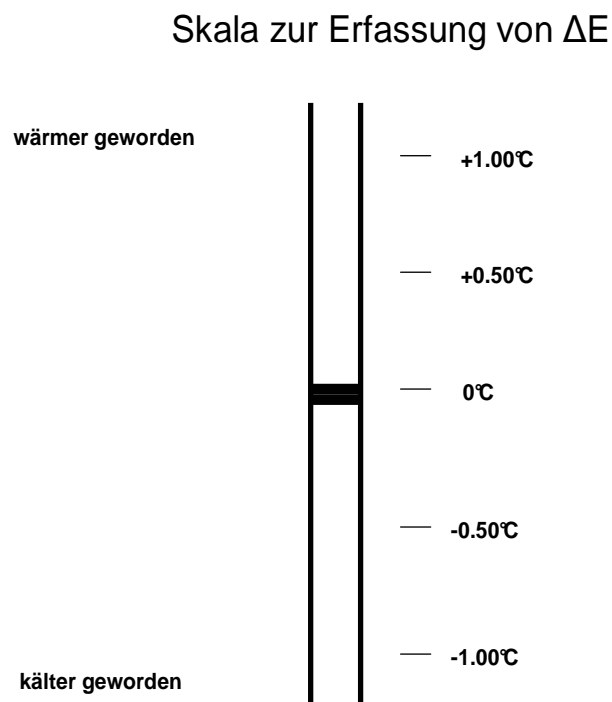


Abb. 3.4: Visuelle Analogskala zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach der tonischen Reizung (ΔE). Die Skala bleibt nach oben und unten offen, um Decken- und Bodeneffekten vorzubeugen (in Anlehnung an Kleinböhl, 1996).

Erfassung der Gesamtschmerzhaftigkeit eines Reizes

Die visuelle Analogskala zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit wurde zur Vermeidung von Deckeneffekten nach oben offen dargeboten. Es war somit möglich, über die obere Markierung etwas hinauszuregeln, so dass ein effektiver Skalenbereich von >100 am oberen Ende entstand.

Die Anzeige des aktuellen Wertes erfolgte über einen hellen Balken, der innerhalb der Skalenbegrenzung mit der Taste „Heizen“ hinaufgefahren und mit der Taste „Kühlen“ heruntergefahren werden konnte. Der Proband konnte auf dem Bildschirm ausschließlich die Polmarkierungen von 0 und 100 erkennen.

Der Versuchsleiter erhielt auf seinem Steuerungsrechner den genauen Einschätzwert in 5-er Schritten.

Visuelle Analogskala zur Erfassung der Gesamtschmerzhaftigkeit

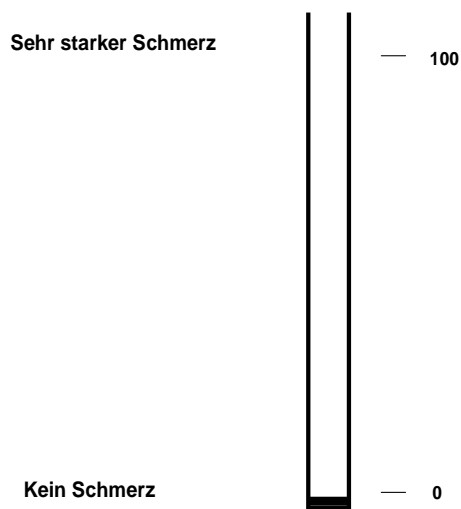


Abb. 3.5: Visuelle Analogskala zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit des gesamten Reizes (in Anlehnung an Kleinböhl, 1996).

3.2.2 Reizgerät MR-Studien (TSA 2001)

In der Studie zur Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I) und der Pilotstudie „Funktionelle Bildgebung“ (Studie II) erfolgte die thermische Reizung mit Hilfe einer MR-kompatiblen Kontaktthermode (TSA 2001, Medoc, Israel), die auf einer Thermodenfläche von 30 x 30 mm Temperaturen zwischen 2°C und 50°C mit maximalen Änderungsraten von 6°C/s erzielen konnte.

Die Thermode bestand aus einer Kontaktfläche, die direkt am Thenar der nicht dominanten Hand befestigt wurde, einem Steuerkasten und einem PC, über den sie gesteuert werden konnte. Die Kontaktfläche der Medoc-Thermode wurde über ein langes Verbindungskabel, das durch eine Verbindungsröhre in der Wand zum Steuerraum geführt wurde, mit dem Steuerkasten verbunden.

Zur subjektiven Einschätzung einer Temperaturveränderung erhielt der Proband eine MR-taugliche Computermouse, die er mit der dominanten Hand bedienen konnte. Die Computermouse war mit dem Steuerungscomputer verbunden.

Das linke Tastenfeld diente der Einschätzung einer Temperaturabnahme und das rechte Tastenfeld diente der Einschätzung einer Temperaturzunahme. Die visuelle Analogskala zur subjektiven Einschätzung einer Temperaturveränderung wurde im Labor über den Probandenmonitor (s. K. 3.2.1, S. 72) dem Probanden dargeboten. In der Pilotstudie „Funktionelle Bildgebung“ erfolgten einige apparative Veränderungen, um den Gegebenheiten des Tomografenraumes gerecht zu werden (s. K. 3.2.2.1, S. 80).

3.2.2.1 MR-Apparatur

Für die Pilotstudie Funktionelle Bildgebung (Studie II) wurden die anatomischen und funktionellen Aufnahmen auf einem klinischen 1,5 T Ganzkörpertomografen (Magnetom Vision plus, Siemens, Erlangen) mit einer konventionellen zirkular polarisierten Kopfspule gewonnen.

Die Applikation der experimentellen Hitzereize auf der Haut der Probanden erfolgte mit der Medoc-Thermode (s. K. 3.2.2, S. 82). Die Thermode wurde in eine Styroporhalbkugel eingelassen, damit die Hand des Probanden sich gut um die Thermode schließen konnte. Um ein Abkühlen der Hand durch den im Tomografenraum vorhandenen Luftzug und einen dadurch starken Kontrast der kühlen Außenfläche der Hand zur warmen Handinnenfläche zu vermeiden, wurde dem Probanden ein Handschuh über die Hand gezogen, der mit Hilfe eines Klettverschlusses an der Styroporkugel befestigt wurde.



Abb. 3.6: Styroporhalbkugel mit eingelassener Thermode bei der funktionellen Bildgebung. Die Hand des Probanden steckt in einem Handschuh, der mittels Klettverschluss an der Styroporhalbkugel befestigt ist.

Der Steuerkasten und der PC mussten außerhalb des Tomografenraumes untergebracht werden, da das Magnetfeld des Tomografen den Betrieb elektrischer Geräte stört. Bei der Durchführung der neu entwickelten Kontinuierlichen

Größenschätzung mit tonischer Reizung wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planare Bildgebungssequenz (EPI= Echo-Planar-Imaging) mit folgenden Parametern verwendet: TE = 54ms, TR = 4,5s, Flipwinkel = 90°, Schichtdicke = 4mm, FOV = 240 x 240 mm², Matrixgröße = 128 x 128. Es wurden 25 axial aufeinander folgende Schichten parallel zur AC-PC-Linie aufgenommen, wobei jeweils 10 Bildsätze im Intervall mit schmerzhafter Reizung und in der Ruhephase (Ausgangstemperatur = 40°C) aufgezeichnet wurden.

Bei den Ganzhirnaufnahmen wurden insgesamt 22 Schnitte mit jeweils 4 mm Schichtdicke pro Bild mit einer Orientierung an den anterioren und posterioren Kommissuren quer durchs Gehirn gelegt. Pro Untersuchung entstanden insgesamt 240 Bilder.

An der Kopfspule wurde ein Umlenkspiegel befestigt, durch den der Proband in liegender Position die mittels eines Projektors auf eine an der Decke befestigte Projektionsleinwand (s. Abb. 3.8, S. 85) projizierte Skala zur Größeneinschätzung der Schmerzhaftigkeit sehen konnte.

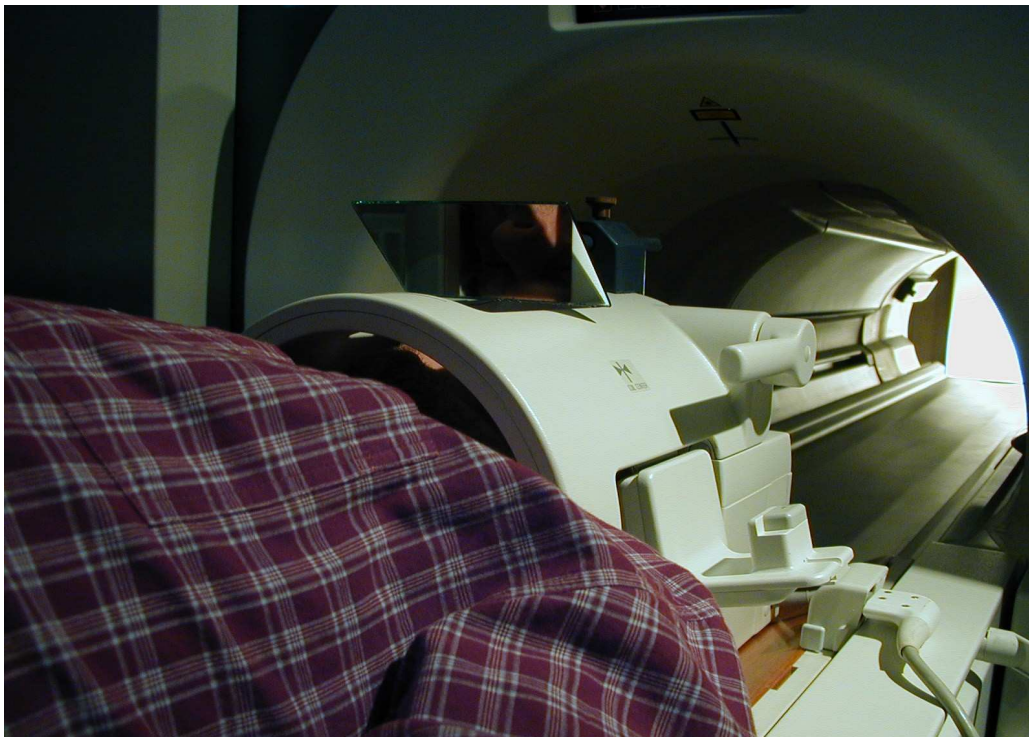


Abb. 3.7: Kopfspule mit Umlenkspiegel. Über den Spiegel kann der Proband im Tomografen die vor der Röhre auf eine Leinwand projizierte Skala (siehe Abb.3.8) erkennen und seine Einschätzungen mittels der Computermouse verfolgen.

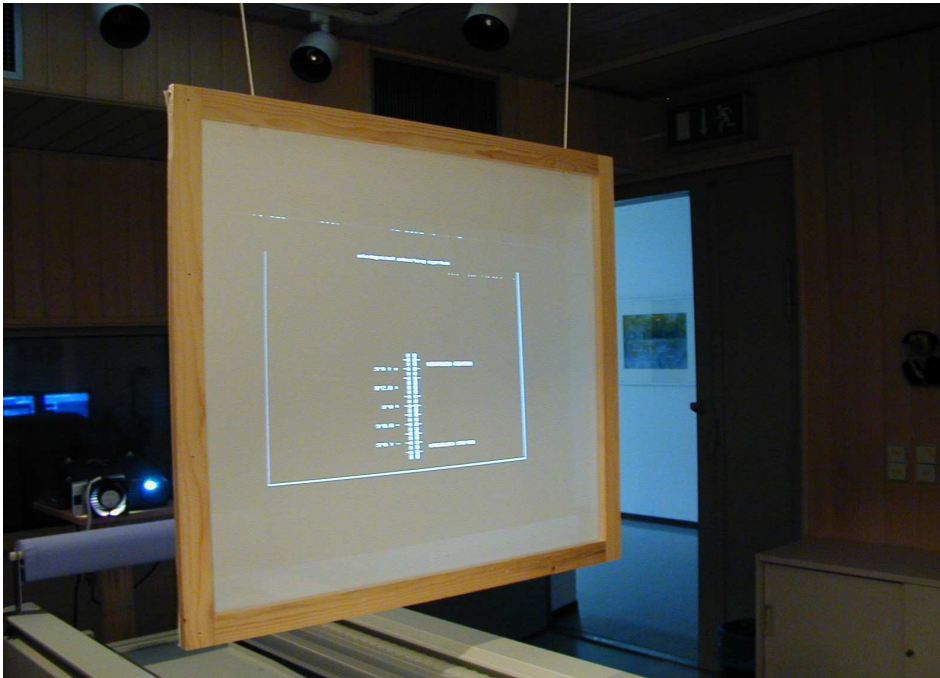


Abb. 3.8: Auf eine Leinwand projizierte Skala zur kontinuierlichen Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit bei der funktionellen Bildgebung

Mit Hilfe einer 3-Tasten- Computermouse konnte der Proband einen Anstieg bzw. Abfall der Säule auf der vorgegebenen Skala zur subjektiven Einschätzung der Schmerzhaftigkeit entsprechend seiner subjektiven Empfindungen bewirken (s. K. 3.2.2, S. 79)



Abb. 3.9 : Drei-Tasten-Maus zum Einschätzen einer Temperaturveränderungsempfindung während der Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung

Zur Verständigung mit dem Versuchsleiter trug der Proband während der Untersuchung im Tomografen einen Kopfhörer, der zusätzlich einen Schutz vor zu starker Lärmbelästigung des Probanden durch die MR-Messung bot.

3.3 Psychophysikalische Prozeduren

3.3.1 Psychophysikalische Schwellen

In den Teilstudien I (Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung) und III (Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden) wurden am PATH-Tester insgesamt drei verschiedene Schmerzschwellen erhoben. Die phasischen Schmerzschwellen (PTlim= Grenzverfahren; „method of limits“), die selbst eingestellten Schmerzschwellen während der Sensibilisierungsprozedur (PTadj= Herstellungsverfahren; „method of adjustment“) und die nachgeregelten tonischen Schmerzschwellen (PTton).

Die phasischen Schmerzschwellen oder PTlim dienten als Kontrollvariable.

Phasische Schmerzschwellen

Vor der Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfolgte die Erfassung von phasischen Schmerzschwellen als Kontrollvariable. Bei der Erhebung der Schwellen musste der Proband mit Hilfe des Tastenfeldes des Handschalt-pultes (s. K. 3.2.1, S. 72) die von einer Ausgangstemperatur von 40°C ansteigende Temperatur stoppen, sobald diese für ihn gerade schmerzhaft wurde. Die Heizrate betrug 0,7°C/s. Die Temperatur wurde 0,5s lang gehalten, danach kühlte die Thermode mit einer Kühlrate von 2°C/s wieder auf ihre Ausgangstemperatur von 40°C ab (Instruktion siehe Anhang). Insgesamt wurde diese Prozedur acht Mal wiederholt. Die phasische Schmerzschwelle ergab sich aus dem Mittel der fünf letzten Durchläufe.

Selbsteingestellte und tonische Schmerzschwellen

Nach Erhebung der phasischen Schmerzschwellen folgte die Erhebung der selbst eingestellten Schmerzschwellen (PTadj) vor Beginn der eigentlichen Dualen Sensibilisierungsprozedur.

Hierbei heizte der Proband mit Hilfe der Warmtaste des Tastenfeldes (s. K. 3.2.1, S. 72) die Temperatur der Thermode so lange hoch, bis eine gerade schmerzhaft empfundene Empfindung einsetzte (Instruktion siehe Anhang).

Den Heizvorgang beendete der Proband mit der Antworttaste des Tastenfeldes. Die vom Probanden als gerade schmerzhaft empfundene Temperatur als selbst eingestellte individuelle Schmerzschwelle (PT_{adj}) bezeichnet. Es wurden insgesamt drei selbst eingestellte Schwellen erhoben, von denen die dritte als Grundlage zur Errechnung der insgesamt neun Festreize diente (s. K.3.3.2, S. 85). Nach Halten der selbst eingestellten Temperatur von 30s (s. K. 3.3.2, S. 85) wurde der Proband um die Einschätzung einer Temperaturveränderung mittels Einschätzskala am Monitor (s. K. 3.2.1.1, S. 76) gebeten. Anschließend wurde der Proband angehalten, die Temperatur wieder auf die gerade schmerzhafteste, zuvor selbst eingestellte Temperatur zu regeln. Die nachgeregelter Temperatur der selbst eingestellten Schwellen wurde als tonische Schmerzschwelle (PT_{ton}) bezeichnet.

3.3.2 Duale Sensibilisierungsprozedur

Auf der Basis der letzten erhobenen adjustierten Schmerzschwelle (PT_{adj}) wurden insgesamt 9 Festreize per Computer errechnet. Hierbei wurden 3 Reize unterhalb der individuellen Schmerzschwelle und 5 Reize oberhalb der individuellen Schmerzschwelle in jeweils 0,33°-Abständen generiert. Der Festreiz Nummer 4 entsprach der individuellen Schmerzschwelle des Probanden. Die Baseline vor und nach jedem Reiz entsprach 38°C.

Die Festreize verhielten sich hierbei folgendermaßen zur individuellen Schmerzschwelle des Probanden:

Reiz 1: -1°C, Reiz 2: -0,7°C, Reiz 3: -0,3°C, Reiz 4 entspricht der Schmerzschwelle (PT_{adj}), Reiz 5: +0,3°C, Reiz 6: +0,7°C, Reiz 7: +1,0°C, Reiz 8: +1,3°C und Reiz 9: +1,7°C.

Die Festreize wurden bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur in der festgelegten, pseudo-randomisierten Abfolge 4-1-6-2-7-5-9-3-8 verabreicht.

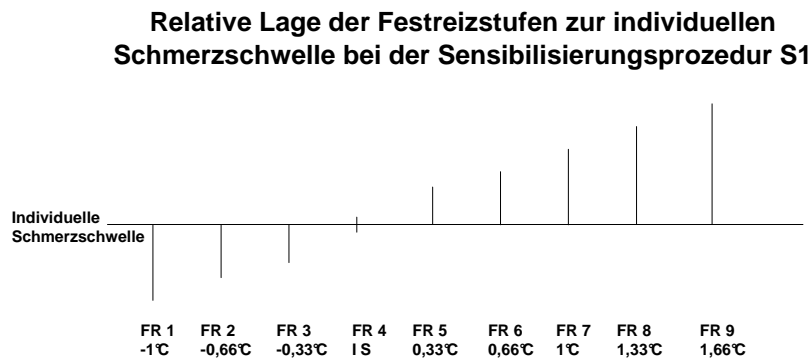


Abb. 3.10: Anordnung der Festreize in Temperaturschritten von je 0,33°C um die individuelle Schmerzschwelle (Festreiz 4) bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (hier mit Sensibilisierungsprozedur 1 bezeichnet, im weiteren Verlauf der Arbeit mit Dualer Sensibilisierungsprozedur bezeichnet)

Der Ablauf der 9 Festreize unterschied sich zu den selbst eingestellten Reizen nur insofern, dass die Temperatur ohne Zutun des Probanden bis zum erreichten Festreizwert anstieg.

Nach dem Anstieg jedes Festreizes auf seine Endtemperatur folgte ein 5s langes Merkindervall, während dessen der Proband instruiert wurde, sich die Temperaturempfindung an der gereizten Hand genau einzuprägen. Während des Merkindervalles leuchteten am Handschaltpult zwei rote Lämpchen mit der Unterbezeichnung „Merkindervall“. Nach Ende des Merkindervalles folgte die 30s lang dauernde tonische Hitzeschmerzreizung mit konstanten Temperaturen der entsprechenden Festreize. Die eigentliche Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung erfolgte nach der tonischen Hitzeschmerzreizung.

Der Proband schätzte mit Hilfe der ΔE -Skala (s. K. 3.2.1.1, S. 76) am Probandenmonitor ein, ob die Temperatur im Laufe der tonischen Reizung im Vergleich zum Merkindervall wärmer oder kühler geworden war und um wie viel Grad °C. Als Orientierungshilfe für den Probanden leuchteten die Lampen über den Tasten „Kühlen“ und „Heizen“, die ihm signalisierten, welche Tasten er benutzen konnte. Die retrospektiv vorgenommene subjektive Einschätzung des

Probanden einer Abnahme der Wärme- bzw. Schmerzempfindung über die Zeit der tonischen Hitzereizung führte zu einem negativen ΔE -Wert, der als Adaptation interpretiert werden konnte. Die subjektive, retrospektive Einschätzung des Probanden einer Empfindungszunahme während der tonischen Reizung, also einem positiven ΔE -Wert, entsprach einer Sensibilisierung (Kleinböhl, 1996).

Entsprechend dieser Logik verhielt sich das Herstellungsmaß ΔT gegenläufig zu ΔE . Regelte der Proband zur Herstellung der zuvor eingprägten Temperaturempfindung die Temperatur nach der tonischen Reizung hoch, so adaptierte er, da in seiner subjektiven Empfindung die Temperatur während der tonischen Reizung abgenommen hatte. Das Herunterregeln der Temperatur durch den Probanden zur Herstellung der zuvor eingprägten Temperaturempfindung entsprach einer subjektiv wahrgenommenen Empfindungszunahme über die Zeit und somit einer Sensibilisierung. Beide Maße erfassen in der Dualen Sensibilisierungsprozedur sowohl Sensibilisierung als auch Adaptation. Bei der Erfassung von ΔE handelt es sich um die retrospektiv (nach der tonischen Reizung) erfolgte subjektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung anhand einer Schätzskala (s. K. 3.2.1.1, S. 76), während die Herstellung der zuvor im Merintervall eingprägten Temperatur ein Verhaltensmaß darstellte, bei dem der Proband aktiv durch Einflussnahme auf die Temperatur an der Thermode die zuvor eingprägte Temperaturempfindung wieder herstellen konnte. Die retrospektive Erfassung einer subjektiv wahrgenommenen Empfindungsveränderung und die Herstellung der zuvor eingprägten Temperatur erfolgten nach Ablauf der tonischen Hitzeschmerzreizung.

Am Ende jeden Reizes erfolgte die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit des Reizes anhand der visuellen Analogskala VAS. Vor dieser Einschätzung sank die Temperatur an der Thermode auf 38°C (Baseline). Nach Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit des Reizes blieb die Temperatur auf der Baseline von 38°C. Diese Ruhephase dauerte 20 Sekunden. Anschließend wurde der nächste Reiz durch den Versuchsleiter gestartet.

Das folgende Schaubild verdeutlicht den Ablauf der Dualen Sensibilisierungsprozedur :

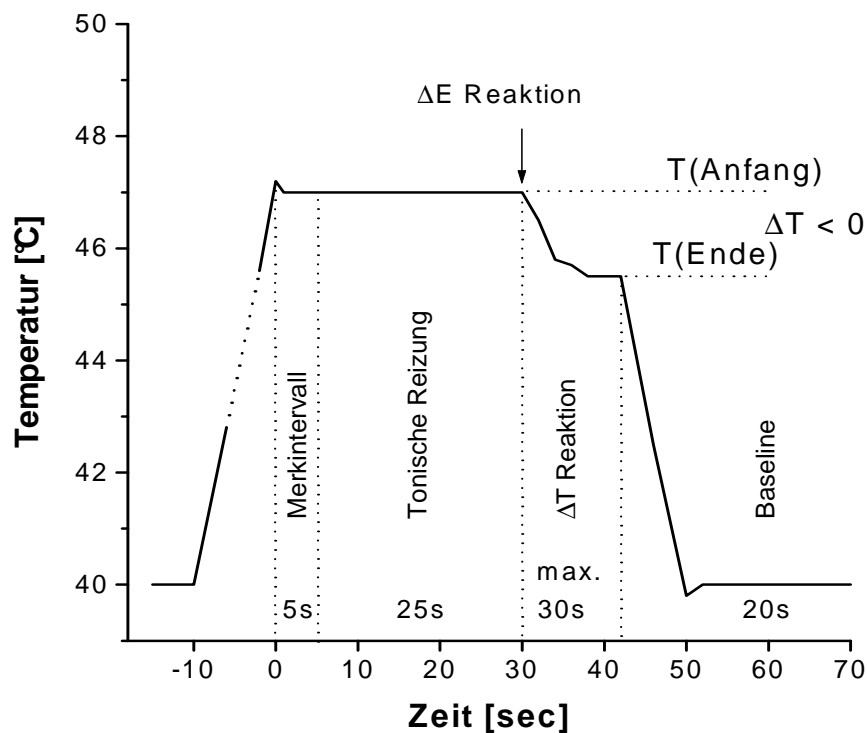


Abb. 3.11: Ablauf der Dualen Sensibilisierungsprozedur in Anlehnung an Kleinböhl (1996)

Erläuterungen: **Merkintervall:** Merkintervall zum Einprägen der subjektiven Empfindung am Reizort; **Tonische Reizung:** Tonische Hitzeschmerzreizung; **Δ E Reaktion:** Messparameter zur Erfassung der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung ; **Δ T Reaktion:** Wiederherstellungsverfahren zur Wiederherstellung der zuvor im Merkintervall eingepprägten Temperaturempfindung; **Baseline:** Ausgangstemperatur von 38°C; **T Anfang:** Anfangstemperatur nach der tonischen Hitzeschmerzreizung; **T Ende:**

Temperatur nach Wiederherstellung der eingepprägten Temperaturempfindung durch den Probanden; **ΔT<0:** In diesem Schaubild regelte der Proband die Temperatur nach unten, d.h., er hatte das Gefühl, dass die zuvor eingepprägte Temperatur niedriger lag. Er empfand eine Temperaturzunahme und regelte daher die Temperatur nach der tonischen Reizung zur Erreichung der eingepprägten Temperatur herunter..

Kurzzusammenfassung des Ablaufes der Dualen Sensibilisierungsprozedur :

- Erhebung der **phasischen Schmerzschwellen**
- Erhebung der **selbst eingestellten Schmerzschwellen**
- Errechnung der **neun Festreize** auf Basis der letzten selbst eingestellten Schmerzschwelle
- **Merkintervall (5s)**; *Aufgabe des Probanden*: Einprägen der Temperaturempfindung während des Merkintervalles
- **Tonische Hitzeschmerzreizung (35s)**; *Aufgabe des Probanden*: Beobachten der Temperaturveränderung während der tonischen Hitzeschmerzreizung
- **Erfassung von ΔE** ; *Aufgabe des Probanden*: Retrospektive Einschätzung einer Temperaturveränderung
- **Erfassung von ΔT** ; *Aufgabe des Probanden*: Herstellung der zuvor im Merkintervall eingprägten Temperatur
- **Erfassung der Gesamtschmerzhaftigkeit**; *Aufgabe des Probanden*: Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit des gesamten Reizes mittels der visuellen Analogskala.

Nach Durchlauf der neun Festreize war die Duale Sensibilisierungsprozedur beendet.

3.3.3 Kontinuierliche Größenschätzung

Die Kontinuierliche Größenschätzung wurde in der vorliegenden Arbeit in den Studien I (Teilstudie zur Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung) und II (Pilotstudie zur funktionellen Bildgebung) angewendet.

Die Kontinuierliche Größenschätzung enthält Anteile der bereits validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl, 1996) (s. K. 3.3.2, S. 85). Es erfolgte eine Reduktion der in insgesamt neun Festreizstufen der Dualen Sensibilisierungsprozedur auf vier Festreizstufen. Diese Reduktion der Festreize wurde vorgenommen, da bei der Kontinuierlichen Größenschätzung hauptsächlich stark unterschwellige bzw. stark überschwellige Reize angewandt werden sollten. Da dieses Verfahren für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung entwickelt worden war, stellte die Zielsetzung das Auffinden der bei

entwickelt worden war, stellte die Zielsetzung das Auffinden der bei der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale dar. Um dieser Zielsetzung etwas näher zu kommen, schien es notwendig, Reize zu verwenden, die deutlich eine Schmerzreizung darstellten (also deutlich überschwellig waren) bzw. deutlich keine Schmerzreizung darstellten (also deutlich unterschwellig waren). Die vier aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur übernommenen Festreizstufen stehen in einem bestimmten Verhältnis zur individuellen Schmerzschwelle. Die individuelle Schmerzschwelle entsprach der letzten selbst eingestellten Schmerzschwelle des Probanden (s. K. 3.3.1, S. 84) und diente als Grundlage zur Errechnung der folgenden vier relativen Reiztemperaturen. Die Reiztemperaturen errechneten sich aus den Festreizstufen 1, 2, 6 und 8 der insgesamt neun Festreize aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Reiz 1 lag 1°C unterhalb der individuellen Schmerzschwelle, Reiz 2 lag 0.66° unterhalb der individuellen Schmerzschwelle, Reiz 3 lag 0.66°C oberhalb der individuellen Schmerzschwelle und Reiz 4 lag 1.33°C oberhalb der individuellen Schmerzschwelle und entsprach somit dem heißesten Reiz.

Die vier Reize wurden pseudorandomisiert in der Reizabfolge 1-6-2-8 dargeboten. Der Wechsel zwischen Reizen unterhalb und oberhalb der individuellen Schmerzschwellen sollte die Aufmerksamkeitsfokussierung auf die dargebotenen Reize verstärken und gleichgerichtete Antworttendenzen vermeiden.

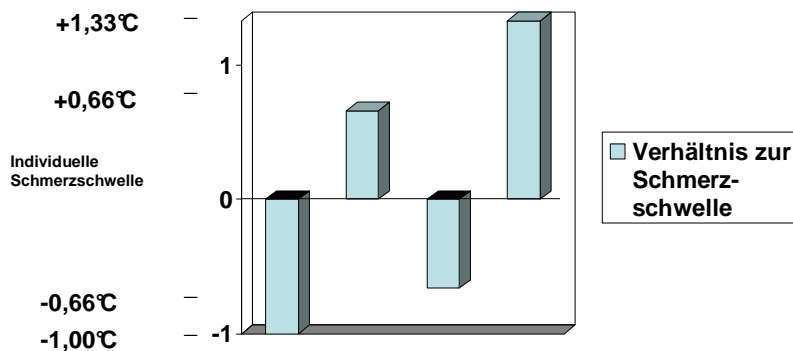


Abb. 3.12: Relative Lage der vier Festreizstufen zur individuellen Schmerzschwelle des Probanden bei der Kontinuierlichen Größenschätzung

Die Festreize 2 (0,66°C unterhalb der individuellen Schmerzschwelle) und 6 (0,66°C oberhalb der individuellen Schmerzschwelle) wurden in das Reizschema mit aufgenommen, um von den Probanden differenzierte Einschätzungen ihrer subjektiven Empfindungen während der tonischen Reizungen zu erhalten. Bei einer ausschließlichen Verabreichung der polaren über- bzw. unterschwelligen Reize 1 (1°C unterhalb der individuellen Schmerzschwelle) und 8 (1,33°C oberhalb der individuellen Schmerzschwelle) musste mit Extremeinschätzungen (heiß-kalt) und verminderter Aufmerksamkeitsfokussierung auf die dargebotenen Reize von Seiten des Probanden gerechnet werden. Die vier bei der Kontinuierlichen Größenschätzung verwendeten Festreize wurden insgesamt drei Mal hintereinander verabreicht, so dass die Größenschätzung insgesamt zwölf tonische Reize enthält.

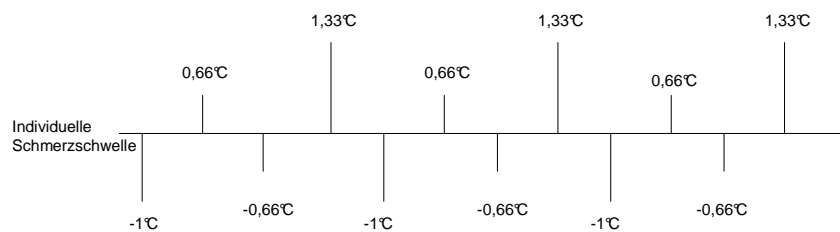


Abb. 3.13: Anordnung der Festreizstufen beim der Kontinuierlichen Größenschätzung.

Die Festreize entsprechen den Festreizstufen 1,2,6 und 8 aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und werden insgesamt drei Mal appliziert.

Die dreimalige Darbietung der vier Festreize ermöglichte einen Vergleich der subjektiven Einschätzungen der Probanden bei identischen Festreizen. Dieser Vergleich ist vor allem bei der Anwendung der Prozedur in der funktionellen Bildgebung von Vorteil. Die Aktivierung bestimmter Hirnareale bei nicht-schmerzhaften bzw. schmerzhaften Reizen kann somit reliabel gemacht werden. Die Baseline zu Beginn der Untersuchung und zwischen den Reizen entsprach einer Temperatur von 38°C und dauerte jeweils 40s. Diese „Ruhephase“ zwischen den einzelnen Reizen sollte Gewöhnungseffekten vorbeugen, eventuell auftretende kurzfristige Veränderungen am Rezeptor reversibel machen (Woolf & Salter, 2000) und die Haut des Probanden vor Verbrennungen schützen. Wie auch in der Dualen Sensibilisierungsprozedur dauerte jeder tonische Reiz 35 Sekunden. Insgesamt bekam der Proband 12 tonische Reize in zuvor beschriebener Reihenfolge appliziert. Ein Ablauf der vier Festreize mit Baseline dauerte somit insgesamt ca. 5 ½ Minuten. Die drei Abläufe der gleichen Reizanordnung dauerten insgesamt ca. 17 Minuten.

Die kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung im Laufe der tonischen Hitzeschmerzreizung erfolgte mit einer Dreitastencomputermouse (s.

K. 3.2.2, S. 79). Im Gegensatz zur Dualen Sensibilisierungsprozedur fand die subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit simultan zur tonischen Hitzeschmerzreizung statt. Die subjektiven Einschätzungen erfolgten somit bereits zu Beginn der Reize und während der tonischen Reizung, die über die Medoc-Thermode verabreicht wurden. Am Probandenmonitor konnte der Proband seine subjektive Einschätzung anhand einer Skala (s. K. 3.2.1.1, S. 76) vornehmen. Veränderungen auf der Schätzskala (sowohl nach oben wie nach unten) erfolgten mittels wiederholtem Tastendruck auf der Dreitastencomputermaus.

Berechnung des kontinuierlichen Größenmaßes Δ VAS:

Δ VAS bezeichnet die Messgröße der kontinuierlichen Einschätzung einer Temperaturveränderung über die Zeit.

Bei der Kontinuierlichen Größenschätzung interessierte für die perzeptive Sensibilisierung ausschließlich das Maximum der Reize, d.h., die Einschätzungsveränderungen des Probanden während der tonischen Reizung nach Erreichen der Festreiztemperatur. Zur Herstellung des Größenmaßes Δ VAS wurde nach Erreichen der Endtemperatur des jeweiligen Festreizes die Differenz zwischen einem Anfangsintervall und einem Endintervall am Ende der tonischen Hitzeschmerzreizung, also kurz vor Herunterregeln des Probanden bei Beendigung eines Reizes, gebildet. Das Anfangsintervall begann nach Erreichen des Einschätzungsplateaus eines Reizes zu Beginn der tonischen Hitzeschmerzreizung.

Die Intervalle wurden jeweils zu Beginn und am Ende der tonischen Hitzeschmerzreizung nach Erreichen der Endtemperatur gebildet. Jedes Intervall entsprach einer Reizdauer von 4 Sekunden (Intervall zu Beginn des Reizes: VAS 1 und Intervall am Ende des Reizes: VAS 2). Die Differenz aus den beiden Intervallen stellte das Sensibilisierungsmaß Δ VAS dar. Für jeden Probanden wurden insgesamt zwölf Δ VAS-Werte ermittelt.

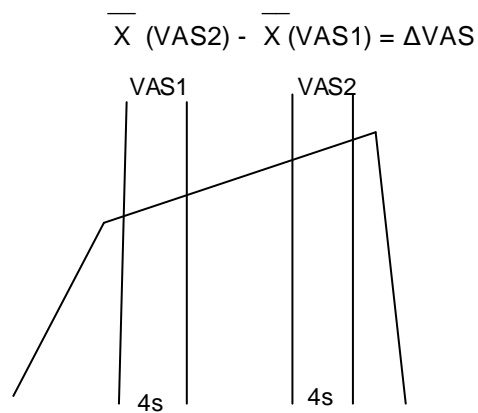
Berechnung von ΔVAS 

Abb. 3.14: Berechnung von ΔVAS . **Erläuterungen:** $\bar{x} (VAS 1)$ und $\bar{x} (VAS 2)$: Mittelwerte aller Werte des 4 s dauernden Intervalles VAS 1 sowie des 4 s dauernden Intervalles VAS 2; $\bar{x} (VAS 2) - \bar{x} (VAS 1) = \Delta VAS$: Differenz zwischen den beiden Mittelwerten bildet das kontinuierliche Herstellungsmaß ΔVAS ;

Für die Abfragelogik ergab sich folgender Zusammenhang: Ist der Mittelwert des zweiten Intervalles (VAS 2) größer als der Mittelwert des ersten Intervalles (VAS 1), so resultiert ein positives ΔVAS : Der Proband hat bei diesem Reiz die Temperatur heraufgeregelt: Er adaptiert. Ist der Mittelwert des zweiten Intervalles (VAS 2) kleiner als der des ersten Intervalles (VAS 1), so resultiert ein negatives ΔVAS : Der Proband hat die Temperatur heruntergeregelt: Er sensibilisiert.

3.4 Psychologische Moderatorvariablen

Als psychologische Kontrollvariablen wurden bei allen Probanden die Variablen Ängstlichkeit als Disposition und Depressivität erhoben. Durch Erhebung dieser beiden Variablen sollte eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund einer starken Depressivität oder sehr starken Ängstlichkeit vermieden werden. Sowohl die Ängstlichkeit als auch die Depressivität wurden vor der Durchführung aller vier Teilstudien erhoben.

Ängstlichkeit:

Sicherlich wäre die Erhebung der state-Angst (situative Angst) in der pharmakologischen Studie (Studie III) auch von Interesse gewesen, angesichts der Tatsache, dass die Probanden in der Verum-und Placebogruppe zwei intravenöse Zugänge gelegt bekamen und diese Prozedur mit hoher Wahrscheinlichkeit angstbesetzt war.

Da wir jedoch davon ausgehen können, dass alle Probanden ein gewisses Maß an Angst hatten, als ihnen die Venenzugänge gelegt wurden bzw. bevor sie die ihnen unbekannte Schmerzreizung erhielten oder in den Kernspintomografen geschoben wurden, betrachten wir die state-Angst als eine Konstante über alle Probanden hinweg.

Die Erhebung der trait-Angst als Kontrollvariable erschien sinnvoller, da generell der Einfluss einer hohen Disposition Angst auf die Schmerzsensibilisierung interessierte (s. K. 1.4.2, S. 46). Der Summenwert der trait-Angst bezieht sich auf relativ stabile interindividuelle Differenzen in der Neigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten und hierauf mit einem Anstieg der Zustandsangst zu reagieren. Hochängstliche tendieren dazu, mehr Situationen als bedrohlich einzustufen und solche Situationen mit einem höheren Zustandsangstanstieg zu reagieren als Niedrigängstliche (Spielberger, 1972).

Von der Trait-Angstskala wird sowohl der Bereich der „normalen“ als auch der „neurotischen“ Angst abgedeckt. Aus der Definition der Trait-Angst von Spielberger et al. (1970) lässt sich ableiten, dass von „neurotischer“ Angst dann gesprochen werden kann, wenn ein Individuum einen sehr großen Bereich von Situationen als gefährlich oder bedrohlich wahrnimmt und infolgedessen sehr

häufig mit einer Erhöhung der Zustandsangst reagiert. Die Grenze zwischen „normaler“ und „neurotischer“ Angst lässt sich allerdings nicht durch einen bestimmten numerischen Wert kennzeichnen.

Ängstlichkeit wurde in dieser Arbeit als Moderatorvariable verwendet, da vermieden werden sollte, dass Probanden mit extrem hoher Angstdisposition die Ergebnisse der Studie verfälschen könnten. Große Angst bei der Durchführung der Hitzeschmerzreizung bzw. hohes Angstpotential bei der Untersuchung im Kernspintomografen schien kontraindiziert, um die Reaktionen des Probanden eindeutig auf dessen Wahrnehmungsveränderungen während der tonischen Hitzereizung zurückführen zu können. Zudem ist bei einem Probanden mit extrem hoher Angstdisposition davon auszugehen, dass seine Aufmerksamkeit vom eigentlichen Experiment abgelenkt ist und seine subjektiven Einschätzungen somit nicht mehr eindeutig interpretierbar sein könnten. Die Kontrollvariable Ängstlichkeit wurde mit dem psychologischen Testverfahren State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI, Spielberger, 1972) erhoben.

Beim STAI wurde die X2 –Version gewählt, die Ängstlichkeit als Disposition erfasst. Der STAI X2 setzt sich aus insgesamt 20 Items zusammen. Die Beantwortung der Items erfolgte auf einer 4-stufigen Skala. Als Indikator wird der Summenwert verwendet. (Max: 80; Min: 20). Der Range der Trait-Angst erstreckt sich bei Frauen (gesamt) von Min. 20 bis Max. 77, bei Männern (gesamt) von Min. 20 bis Max. 69.

Es ergibt sich ein Gesamtrohwert, der in der Wertetabelle getrennt für Frauen und Männer mit dem dazugehörigen T-Wert verglichen wird und somit als innerhalb bzw. außerhalb der Normwerte identifiziert werden kann.

Depressivität:

Depressivität wurde als Moderatorvariable in dieser Arbeit gewählt, da davon auszugehen ist, dass hoch Depressive auch unter somatischen Beschwerden leiden. Schmerzgeschehen und Depressivität weisen eine hohe Komorbidität auf (Margraf, 1999). Durch die Erfassung der Depressivität sollte eine Verfälschung der Daten vermieden werden.

Die Depressivität wurde mit Hilfe der Allgemeinen Depressionsskala (ADS) (Hautzinger, Bailer 1993) erhoben. Die ADS ist ein Selbstbeurteilungsinstru-

ment, das das Vorhandensein und die Dauer der Beeinträchtigung durch depressive Affekte, körperliche Beschwerden, motorische Hemmung und negative Denkmuster erfragt. Durch ihre zeitsparende Anwendung ließ sie sich gut als Moderatorvariable in die vorliegende Arbeit einbeziehen, ohne die Probanden durch hohen zusätzlichen Zeitaufwand zu belasten. Die erfragten depressiven Merkmale sind Verunsicherung, Erschöpfung, Hoffnungslosigkeit, Selbstabwertung, Niedergeschlagenheit, Einsamkeit, Traurigkeit, Antriebslosigkeit, Weinen, Rückzug und Angst. Als Bezugszeitraum gilt die letzte Woche.

Der Test weist eine innere Konsistenz von $r=.89$ auf. Die Korrelationen der ADS mit anderen Verfahren wie etwa der Befindlichkeitsskala (Bf-S), der Hamilton Depressionsskala (HAMD) und dem Beck Depressionsinventar (BDI) erreichen Werte bis $r= .90$.

Es wurde die Kurzform der ADS gewählt, deren Itemzahl von 20 auf 15 reduziert wurde, jedoch identisch aufgebaut ist wie die Langform und von vergleichbarer psychometrischer Güte. Die Items wurden auf einer 4-stufigen Skala beantwortet. Die Antwortmöglichkeiten enthielten folgende Abstufungen:

0= selten oder überhaupt nicht (weniger als einen Tag)

1= manchmal (1-2 Tage lang)

2= öfters (3-4 Tage lang)

3= meistens, die ganze Zeit (5-7 Tage lang)

Der ADS-Summenscore bewegt sich zwischen 0 und 45 Punkten. Die Probanden wären aus der Studie ausgeschlossen worden, hätten sie einen Wert über 23 Punkte erreicht. Ein höherer Wert weist auf eine starke Depressivität hin.

Die Durchführungsdauer betrug 5 Minuten.

3.5 Design der Teilstudien

Die drei Teilstudien meiner Arbeit unterscheiden sich im Design und der jeweiligen Zielsetzung. Eine ausführliche Darstellung der einzelnen Studiendesigns finden sich unter den entsprechenden Teilstudien.

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Übersicht der Stichprobenverteilung über die Studien, sowie die in jeder Studie durchgeführte Sensibilisierungsprozedur und die Örtlichkeit, an der die Untersuchung der jeweiligen Teilstudie stattfand.

Tabelle 3.2: Stichprobenverteilung, Örtlichkeit und Sensibilisierungsprozedur verteilt auf die drei Teilstudien der vorliegenden Arbeit

Studie	N	Prozedur	Ort
I Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung	13	Prozedur DS* 1X Prozedur KG** 1X	Labor des Otto-Selz-Institutes MA
II Pilotstudie Funktionelle Bildgebung	5	Prozedur KG** 1X	DKFZ Heidelberg
III Pharmakologie der Sensibilisierung bei Gesunden	27	Prozedur DS* 3X	Labor des Otto-Selz-Institutes MA

Erläuterungen: **DS:** Duale Sensibilisierungsprozedur; **KG:** Kontinuierliche Größenschätzung.

4 Teilstudie:

Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I)

Die Studie befasst sich mit der Frage, ob die Duale Sensibilisierungsprozedur und die Kontinuierliche Größenschätzung vergleichbare Parameter der perzeptiven Sensibilisierung erfassen. In dieser Studie wird untersucht, ob auch die Kontinuierliche Größenschätzung subjektive Wahrnehmungsveränderungen der Probanden bei tonischer Hitzeschmerzreizung abbilden kann. Zuerst muss die Frage beantwortet werden, ob der Sensibilisierungskennwert der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung Adaptation bzw. Sensibilisierung abbilden kann.

Es stellt sich die Frage, ob mittels des neu entwickelten psychophysikalischen Verfahrens Sensibilisierung und Adaptation durch kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung während der tonischen Hitzeschmerzreizung mit Hilfe einer VAS abgebildet werden können. Zur Evaluierung der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung erfolgte ein Vergleich des Sensibilisierungsparameters ΔE (s. K. 3.3.2, S. 85) aus der bereits etablierten Dualen Sensibilisierungsprozedur mit dem Sensibilisierungskennwert ΔVAS (s. K. 3.3.3, S. 89) der Kontinuierlichen Größenschätzung. Hierbei lag der Focus auf der Stabilität und Kongruenz der Sensibilisierungskennwerte von Untersuchungszeitpunkt 1 mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Erhebung der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung mittels PATH-Tester, sowie von Untersuchungszeitpunkt 2 und der kontinuierlichen Erfassung einer Empfindungsveränderung im Rahmen der Kontinuierlichen Größenschätzung mit der Medoc-Thermode (s. K. 3.3.3, S. 89).

4.1 Spezielle Methodik

4.1.1 Stichprobe

Für die psychophysikalischen Prozeduren „Duale Sensibilisierung“ und „Kontinuierliche Größenschätzung“ wurden insgesamt 13 gesunde Probanden im Labor des Otto-Selz-Institutes der Universität Mannheim untersucht.

Die Stichprobe setzte sich aus insgesamt acht Männern und fünf Frauen zusammen, die teilweise mit Hilfe eines Aushanges an der Universität Mannheim rekrutiert wurden und sich teilweise aus Mitarbeitern des Otto-Selz-Institutes Mannheim zusammensetzten. Es handelte sich in dieser Stichprobe um eine abhängige Stichprobe, da die insgesamt dreizehn Probanden beide Prozeduren durchliefen (s. K. 3.5. S. 98). Die Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie werden ausführlich in Kapitel 3.1(S. 73) dargestellt. Demographische Variablen gingen nicht in die spätere statistische Analyse mit ein, da nicht erwartet wurde, dass sie einen Einfluss auf die subjektive Einschätzung von Empfindungsveränderungen haben werden.

4.1.2 Apparatur

Bei der Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfolgte die tonische Hitzeschmerzreizung mit Hilfe des PATH-Testers (s. K. 3.2.1, S. 72). Bei der nachfolgenden Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung erfolgte die tonische Hitzeschmerzreizung mittels der Medoc-Thermode (s. K. 3.2.2, S. 79).

4.1.3 Design der Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung

Das Ziel der Studie zur Evaluierung einer Kontinuierlichen Größenschätzung ist die Entwicklung einer für die funktionelle Bildgebung anwendbaren Sensibilisierungsprozedur mit einer MR-tauglichen Apparatur und einer reduzierten Anzahl von Variablen, um mögliche Störfaktoren in der funktionellen Bildgebung zu vermeiden. Die Evaluierung der Kontinuierlichen Größenschätzung wurde durch einen Vergleich des Größenmaßes aus der Kontinuierlichen Größenschätzung mit dem Sensibilisierungsparameter aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur vorgenommen (s. K. 3.3.2, S. 85 und 3.3.3, S. 89).

Das behaviorale Maß aus der Dualen Sensibilisierung (s. K. 3.3.2, S. 85) wurde zur Evaluierung der Kontinuierlichen Größenschätzung nicht herangezogen, um motorische Aktivität bei der Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung zu minimieren.

Für die Studie I durchliefen die insgesamt 13 Probanden sowohl die tonische Hitzeschmerzprozedur der Dualen Sensibilisierungsprozedur als auch die tonische Hitzeschmerzprozedur der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung. Beide Sensibilisierungsprozeduren wurden im Labor für Physiologische Psychologie des Otto-Selz-Institutes der Universität Mannheim (Leiter: Prof. Dr. Rupert Hölzl) durchgeführt. Zwischen den Prozeduren lag eine Pause von ca. 10 Minuten, um eventuellen Habituationseffekten vorzubeugen. Da es sich in der in dieser Studie untersuchten Stichprobe um eine abhängige Stichprobe handelte, wurden die physischen Schmerzschwellen (s. K. 3.3.1, S. 84) als Kontrollvariable sowie die Moderatorvariablen Depressivität und Ängstlichkeit (s. K.3.4, S. 98) einmalig vor Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur bzw. der Kontinuierlichen Größenschätzung erhoben. Die folgende Tabelle enthält beide Verfahren und ihre Variablen im Vergleich.

Tabelle 4.1: Darstellung der Unterschiede zwischen der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung im Überblick:

N	Testzeitpunkt 1	Testzeitpunkt 2
Prozedur	Duale Sensibilisierungsprozedur	Kontinuierliche Größenschätzung
Thermodenfläche	1,6 cm x 3,6 cm (PATH-Tester)	30 x 30 mm (Medoc-Thermode)
Festreizabfolge	Run 1* FR 1...9	Run 1* Run 2* Run 3* Run 4* 1,2,6,8 1,2,6,8 1,2,6,8 1,2,6,8
Schmerzschwellen	PTlim, PTadj, PTton	PTadj
Sensibilisierungs-Kennwerte	ΔE , ΔT	ΔVAS
Einschätzung der Schmerzstärke	VAS Gesamtschmerzhaftigkeit	

*Run: Ein Durchlauf einer Festreizabfolge

Im Folgenden wird das Design beider in Studie I verwendeten Prozeduren dargestellt.

Variablen der Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl, 1996)

Bei der psychophysikalischen Dualen Sensibilisierungsprozedur wurde der Einfluss der Reizstärke auf die selbst eingestellten und tonischen Schmerzschwellen und die subjektiven Sensibilisierungsparameter ΔE und ΔT sowie auf die Gesamtschmerzhaftigkeit untersucht (s. K. 3.3.2, S. 85).

Tabelle 4.2: Variablen der Dualen Sensibilisierungsprozedur

Abhängige Variablen	Unabhängige Variablen	Moderatorvariablen	Kontrollvariablen
PTadj	Reizstärke	Ängstlichkeit	Ptlim
Ptton		Depressivität	
ΔE			
ΔT			
VAS Gesamtschmerzhaftigkeit			

Variablen der Kontinuierlichen Größenschätzung:

Die Prozedur der Kontinuierlichen Größenschätzung beinhaltet eine geringere Anzahl der abhängigen Variablen, da anstatt der subjektiven Sensibilisierungsparameter ΔE und ΔT aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur ausschließlich das subjektive Maß des kontinuierlichen Einschätzens der Schmerzhaftigkeit ΔVAS erhoben wurde.

Der Verzicht auf das Verhaltensmaß ΔT wird begründet mit der Annahme, dass durch ein zusätzliches Verhaltensmaß (und somit motorische Aktivität) Störfaktoren bei der funktionellen Bildgebung auftreten könnten. Ein bei der Bildauswertung erforderliches Herausfiltern vermehrter motorischer Aktivität könnte zu Verzerrungen der zu interessierenden Hirnaktivierung bei schmerzhaften Reizen führen.

Zur Bestimmung der individuellen Schmerzschwelle vor Beginn der tonischen Hitzeschmerzreizung wurde die selbst eingestellte Schwelle PT_{adj} erhoben (s. K. 3.3.1, S. 84).

Tabelle 4.3: Variablen der Kontinuierlichen Größenschätzung

Abhängige Variablen	Unabhängige Variablen	Moderatorvariablen
PT_{adj}	Reizstärke	Ängstlichkeit
ΔVAS		Depressivität

Die nachfolgende Tabelle enthält die abhängigen Variablen beider Prozeduren, die im Rahmen der Evaluationsstudie miteinander verglichen wurden.

Tabelle 4.4: Die abhängigen Variablen der beiden Prozeduren DS und KG

T 1: DS N= 13	T 2: KG N = 13
PT_{adj}	PT_{adj}
ΔE 9 FR	ΔVAS 12 FR

Erläuterungen: **DS:** Duale Sensibilisierungsprozedur; **KG:** Kontinuierliche Größenschätzung; **FR:** bezeichnet die Festreizstufen, die auf der Basis der individuellen Schmerzschwelle errechnet wurden; **T:** Testzeitpunkt

4.1.4 Statistik

Zur Evaluierung des neu entwickelten kontinuierlichen Sensibilisierungsmaßes ΔVAS sollte ein Vergleich dieses Maßes mit dem bereits evaluierten Sensibilisierungskennwert ΔE aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl, 1996) vorgenommen werden. Zum Vergleich für ΔVAS wurde ΔE gewählt, da es sich bei ΔE -entsprechend ΔVAS - um den Wert einer subjektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung handelt. Hauptunterschied zwischen den beiden Maßen stellt der Erfassungszeitpunkt der subjektiven Einschätzung dar. Zunächst wurden der Sensibilisierungskennwert der Dualen Sensibilisierungsprozedur (ΔE) und der neu entwickelte kontinuierliche Sensibilisierungskennwert (ΔVAS) aus der Kontinuierlichen Größenschätzung durch eine spezielle Kodierung transparent gemacht. Eine Sensibilisierung wurde mit +1, eine Adaptation mit -1 und unveränderte Werte mit 0 kodiert.

Statistisch wurden die Daten zwischen den Sensibilisierungskennwerten ΔE und ΔVAS mittels einer Spearman-Korrelation verglichen. Für beide Maße wurde eine Regressionsgerade bestimmt. Um eine Vorhersage von ΔVAS aus ΔE zu erreichen, wurde eine Regression zur beidseitigen bzw. simultanen Vorhersage des subjektiven Sensibilisierungsparameters ΔVAS aus ΔE berechnet.

4.1.5 Untersuchungsablauf

Bei der Durchführung der Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung durchliefen die Probanden der Studie sowohl die Duale Sensibilisierungsprozedur als auch die Kontinuierliche Größenschätzung. Beide tonische Hitzeschmerzprozeduren wurden im Labor für Psychophysiologie des Otto-Selz-Institutes Mannheim durchgeführt. Die gesamte Untersuchungszeit betrug ca. 1 Stunde.

Nach Begrüßung des Probanden folgte ein Vorgespräch, in dem durch den Versuchsleiter die Ausschlusskriterien abgeklärt wurden und der Proband über die Studie aufgeklärt wurde. Anschließend erfolgte das schriftliche Einverständnis des Probanden zur Teilnahme an der Studie. Daraufhin erhielt die Probanden die Fragebögen des STAI-X2 und der ADS (s. K. 3.4, S. 95). Die erste Testung im Rahmen der Dualen Sensibilisierungsprozedur fand am PATH-Tester statt. Nach dem Ausfüllen der Fragebögen wurde der Proband mit der experimentellen Anordnung vertraut gemacht. Es wurden ihm die Funktionen der Thermode als Reizgerät, des Steuerrechners, des Probandenbildschirms und des Tastenfeldes erklärt. Der Proband durchlief anschließend ein Übungsprogramm am PATH-Tester, um ihn mit den später verwendeten Skalen zur Einschätzung von ΔE und der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit (s. K. 3.3.2, S. 85) vertraut zu machen. Hierbei wurde der Proband aufgefordert, mit Hilfe des Handschaltpultes so lange zu heizen, bis die erste Schmerzempfindung einsetzt. Um ein Äquivalent seiner Empfindung zur dargebotenen Skala zu finden, wurde dem Probanden demonstriert, wie sich eine Temperaturveränderung, ausgehend von seiner selbst als gerade schmerzhaft eingestellten Temperatur von einem Grad Temperaturanstieg und einem Grad Temperaturabfall anfühlt. Hierbei wurde dem Probanden die ΔE -Skala am Monitor (s. K. 3.2.1.1, S. 76) dargeboten. Die Temperaturschritte konnten vom Probanden auf dem Monitor nachvollzogen werden, so dass der Proband in die Lage versetzt wurde, die Empfindungen an der gereizten Hand auf die ihm vorgegebene Temperaturskala zu übertragen. Anschließend wurde dem Probanden über den Monitor die Visuelle Analogskala zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (s. K. 3.2.1.1, S. 76) präsentiert, auf der er die soeben empfundene Schmerzhaftigkeit des dargebotenen Reizes einschätzen sollte.

Schwellenerhebung:

Die experimentelle Untersuchung startete mit der Erhebung der phasischen Schmerzschwellen als Kontrollvariablen am PATH-Tester. Bei der Erhebung der phasischen Schwellen musste der Proband mit Hilfe des Tastenfeldes des Handschaltpultes (s. K. 3.2.1, S. 72) die von einer Ausgangstemperatur von 40°C ansteigende Temperatur stoppen, sobald diese für ihn gerade schmerzhaft wurde. Nach Reaktion des Patienten kühlte die Thermode auf die Ausgangstemperatur ab. Der nächste Reiz wurde vom Versuchsleiter am Steuerrechner (s. K. 3.2.1, S. 72) aus gestartet. Insgesamt wurden acht phasische Schmerzschwellen erhoben.

Duale Sensibilisierungsprozedur:

Im Anschluss an die Erhebung der phasischen Schmerzschwellen begann die Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Zu Beginn wurden die individuellen selbst eingestellten Schmerzschwellen (PTadj; s. K. 3.3.1, S. 87) des Probanden erhoben. Anschließend wurden die Festreize mittels des Computers in Abhängigkeit zur individuellen Schmerzschwelle des Probanden errechnet. Der Versuchsleiter startete jeden Festreiz nach randomisierter Reihenfolge (s. K. 3.3.2, S. 85) am Steuerungscomputer. Nach Erreichen der Festreiztemperatur folgte ein 5s langes Merkintervall, während dessen der Proband angehalten wurde, sich die Temperaturempfindung am gereizten Thenar genau einzuprägen. Es folgte die 35s lange tonische Hitzeschmerzreizung, nach der der Proband einschätzte, ob die Temperatur im Laufe der tonischen Reizung zugenommen bzw. abgenommen hatte (ΔE ; s. K. 3.3.2, S. 88). Anschließend wurde der Proband angehalten, die Temperatur, die er sich während des Merkintervalles eingeprägt hatte, mit Hilfe des Handschaltpultes wiederherzustellen (ΔT ; s. K. 3.3.2, S. 88). Nach erfolgten Einschätzungen durch den Probanden kühlte die Thermode auf die Ausgangstemperatur ab. Der Proband schätzte nun die Gesamtschmerzhaftigkeit des Reizes mittels der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit (s. K. 3.2.1.1, S. 76) ein. Danach startete der Versuchsleiter den nächsten Festreiz. Nach Durchlauf der insgesamt neun Festreize war die toni-

sche Hitzeschmerzprozedur der Dualen Sensibilisierung am PATH-Tester beendet.

Nach Abschluss der Dualen Sensibilisierungsprozedur wechselte der Proband mit dem Versuchsleiter in einen nebenan gelegenen Raum, in dem die Medoc-Thermode aufgebaut war. Es folgte die Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung.

Kontinuierliche Größenschätzung:

Die Kontinuierliche Größenschätzung begann mit einer nochmaligen Erhebung der individuellen Schmerzschwellen des Probanden (s.o.). Als Reizgerät wurde nun die Medoc-Thermode (s. K. 3.2.2, S. 79) verwendet. Der Mittelwert der selbst eingestellten Schmerzschwellen bildete die Grundlage für die vier Festreize, die der Proband nun über die Medoc-Thermode am Thenar der nicht dominanten Hand insgesamt drei Mal verabreicht bekam (s. K. 3.5, S. 98).

Mittels einer Computermouse (s. K. 3.2.2, S. 79) schätzte der Proband kontinuierlich seiner Wahrnehmung entsprechend eine Zunahme bzw. Abnahme der Schmerzhaftigkeit des Reizes ein. Nach jedem Reiz sank die Temperatur auf die Ausgangstemperatur (s. K. 3.3.3, S. 89). Auch das Absinken der Temperatur wurde vom Probanden kontinuierlich mit Hilfe der Computermouse entsprechend seiner individuellen Wahrnehmung eingeschätzt. Während der Untersuchung mussten keine weiteren Instruktionen gegeben werden. Der Proband wurde angehalten, sich ganz auf die Empfindungen an seiner gereizten Hand zu konzentrieren.

Nach Ablauf der zwölf Festreize war die Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung abgeschlossen.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Adaptation und Sensibilisierung

Bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur wurden die subjektiven Sensibilisierungsparameter „retrospektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach tonischer Hitzeschmerzreizung (ΔE)“ und „Wiederherstellung der zuvor im Merkindervall eingprägten Temperaturempfindung (ΔT)“ nach der tonischen Reizung erhoben. In der zu evaluierenden Kontinuierlichen Größenschätzung wurde eine kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung während der tonischen Reizung vorgenommen (s. K. 3.5, S. 98). Es wurde erwartet, dass beide Prozeduren das Gleiche messen, d.h., dass sowohl mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur als auch mit der Kontinuierlichen Größenschätzung Adaptation und Sensibilisierung gemessen werden können. Die nachfolgend aufgeführten Ergebnisse zeigen, dass sowohl die Duale Sensibilisierungsprozedur als auch die Kontinuierliche Größenschätzung Adaptation und Sensibilisierung erfassen.

Die Hypothese 1 konnte somit bestätigt werden (s. K. 2.1, S. 62).

4.2.1.1 Erfassung von Adaptation und Sensibilisierung bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur

Aus den bei dieser Prozedur erhobenen Verlaufskurven lassen sich Sensibilisierung bzw. Adaptation erkennen. In der Dualen Sensibilisierungsprozedur mit dem PATH-Tester ist bei richtiger Instruktion durch den Versuchsleiter und gutem Instruktionsverständnis auf Seiten des Probanden eine Gegenläufigkeit der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE) und der folgenden Nachregelung der Temperatur auf die zuvor eingeprägte Temperatur (ΔT) zu erwarten. Hat der Proband das Gefühl, dass die Temperatur während der tonischen Reizung angestiegen ist (Sensibilisierung), wird er anschließend die Temperatur zur Herstellung der zuvor eingeprägten Temperatur herunterregeln. Entsprechend verhält sich der Proband, wenn er das Gefühl hat, dass die Temperatur während der tonischen Reizung kühler wurde (Adaptation) und wird dementsprechend zur Wiederherstellung der zuvor eingeprägten Temperatur diese hoch regeln.

Da es sich bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur um eine bereits etablierte Prozedur zur Erfassung subjektiver Wahrnehmungsveränderungen während tonischer Reizung handelt (Kleinböhl, 1999), wird hier nur kurz dargestellt, woran deutlich wird, wie mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur Sensibilisierung und Adaptation gemessen werden können.

Das folgende Schaubild enthält einen typischen Verlauf der subjektiven Einschätzungsgröße einer Empfindungsveränderung nach Ablauf der tonischen Reizung und dem Verhaltensmaß zur Wiederherstellung der zuvor eingeprägten Temperatur bei einem Probanden.

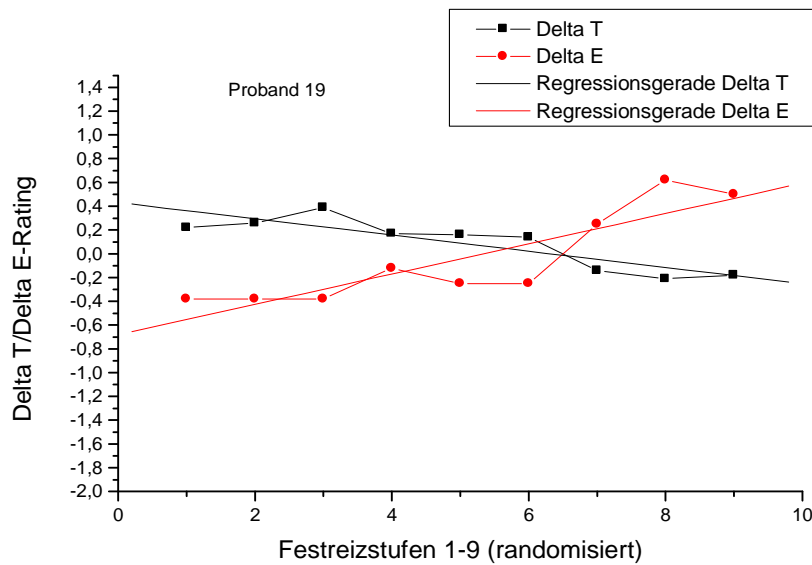


Abb. 4.1: Verlauf der Sensibilisierungskennwerte einer Person bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur. **Erläuterungen:** **Delta T:** Wiederherstellung der zuvor im Merkindervall eingepprägten Temperatur nach jedem Festreiz. **Delta E:** Retrospektive Einschätzung einer Temperaturveränderung nach der tonischen Hitzeschmerzreizung.

Es wird deutlich, dass der Proband bei einem Reiz, der ca. $1,3^{\circ}\text{C}$ oberhalb seiner individuellen Schmerzschwelle liegt (Festreiz 8; s. K.3.3.2, S.88), eine Empfindungszunahme einschätzt und entsprechend die Temperatur zur Wiederherstellung der eingepprägten Temperatur herunterregelt. Er sensibilisiert bei deutlich überschwelligen Reizen, während er bei schwellennahen und unterschwelligen Reizen adaptiert.

Im folgenden Schaubild werden die Werte des Sensibilisierungskennwertes ΔE und des Verhaltensmaßes ΔT über alle 13 Probanden abgetragen.

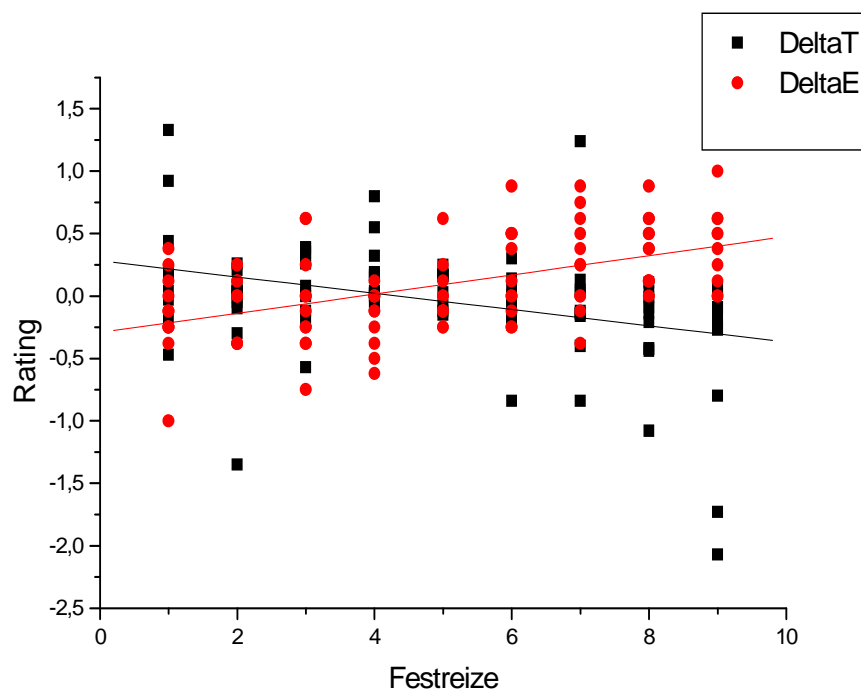


Abb. 4.2: Subjektive Einschätzungen von ΔE und ΔT bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur. **Erläuterungen:** Die roten Punkte entsprechen der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE), die schwarzen Punkte entsprechen dem Regelungsverhalten zur Wiederherstellung der zuvor eingprägten Temperatur (ΔT). Die Festreize sind hier in aufsteigender, also immer heißer werdender Reihenfolge aufgeführt. Die Festreizstufe 4 entspricht der individuellen Schmerzschwelle der Probanden

Bei Abtragung der Werte über alle Probanden wird deutlich, dass bereits kurz oberhalb der individuellen Schmerzschwelle mehr Probanden sensibilisieren und weniger adaptieren und unterhalb der individuellen Schmerzschwelle ein gegenläufiger Verlauf erkennbar ist.

Werden die subjektiven Einschätzungen der Probanden bezüglich einer Empfindungsveränderung mit der Reizstärke in Beziehung gesetzt, so wird deutlich, dass bei höheren Temperaturen, also einer größeren Reizstärke, kontinuierlich eine Empfindungszunahme erfolgt.

Die subjektive Einschätzung der Empfindungsveränderung nach tonischer Hitze-schmerzreizung (ΔE) weist bei den hohen Festreizen einen positiven Wert auf (Sensibilisierung), während sie bei den schwellennahen und unterschwelligen Reizen einen negativen Wert aufweist (Adaptation). Diese Verteilung entspricht dem hypothetischen Verlauf bei gesunden Probanden (Kleinböhl, 1996).

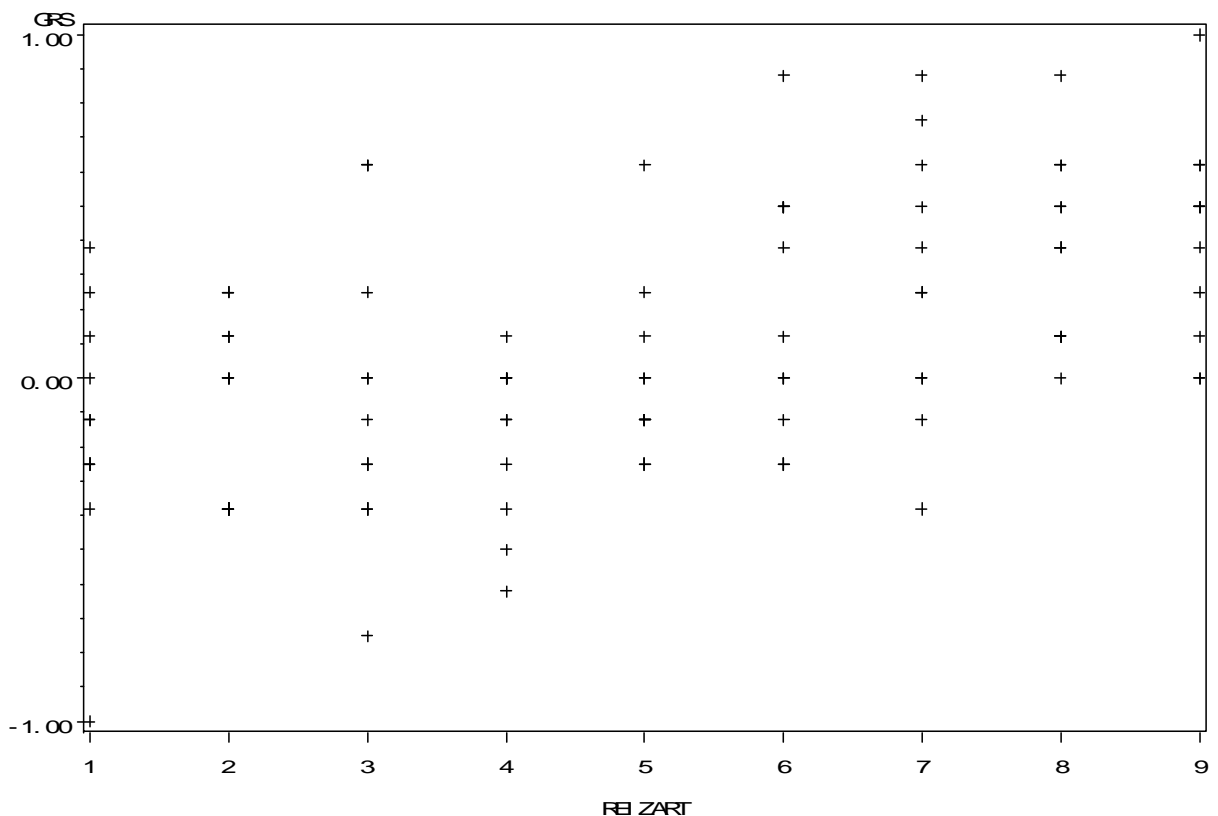


Abb. 4.3: Verteilung des subjektiven Sensibilisierungsparameters ΔE in Abhängigkeit von der Reizstärke bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur; **Erläuterungen:** **Reizart:** Die 9 Festreizstufen in aufsteigender, also **nicht** pseudorandomisierter Reihenfolge.

Die soeben dargestellten Ergebnisse zeigen, dass mit Hilfe der Dualen Sensibilisierungsprozedur sowohl Adaptation als auch Sensibilisierung erfasst werden können. Es besteht ein eindeutiger Zusammenhang zwischen der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung und der Reizstärke. Bei unterschwelligen und schwelennahen Reizen adaptieren die in dieser Studie untersuchten Probanden, während sie bei überschwelligen Reizen sensibilisieren. Dieses Ergebnis ist für die Evaluierung der Kontinuierliche Größenschätzung wichtig, da das retrospektiv eingeschätzte Maß einer Empfindungsveränderung aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur als Vergleichsmaß für den neu entwickelten Sensibilisierungsparameter ΔVAS aus der Kontinuierlichen Größenschätzung verwendet wird. Um zwei Kennwerte miteinander vergleichen zu können, muss selbstverständlich vorher geklärt sein, dass sie auch beide dasselbe messen.

4.2.1.2 Erfassung von Adaptation und Sensibilisierung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung

Bei der Kontinuierlichen Größenschätzung wurde eine kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung während der tonischen Hitzeschmerzreizung mittels einer visuellen Analogskala vorgenommen. Bei der Abbildung der subjektiven Einschätzungen wurde jeder Reiz durch einen Balken gekennzeichnet. Am Maximum des Balkens ist zu erkennen, ob der Proband im Laufe der tonischen Hitzeschmerzreizung eine Temperaturzunahme einschätzte oder aber die Empfindung einer Temperaturabnahme hatte. Nach Erreichen der Endtemperatur des Festreizes zeigt sich die individuelle Einschätzung des Probanden während der tonischen Reizung. Hierbei kann der Proband durchaus im Laufe der tonischen Reizung unterschiedliche Einschätzungen vornehmen. Er kann z.B. zu Beginn der tonischen Reizung das Gefühl einer Temperaturabnahme haben und im Laufe der tonischen Reizung die Empfindung einer Temperaturzunahme haben. Jede Einschätzung des Probanden im Laufe der tonischen Hitzeschmerzreizung konnte mit Hilfe der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung transparent gemacht werden. Die Berechnung des Sensibilisierungskennwertes ΔVAS (s. K. 3.3.3, S. 89) gibt schließlich Aufschluss darüber, ob der Proband während der tonischen Reizung sensibilisierte oder adaptierte. Bei Sensibilisierung wurde ein positiver ΔVAS -Wert erreicht, bei Adaptation ergab sich ein negativer ΔVAS -Wert.

Das nachfolgende Schaubild zeigt einen Datensatz desselben Probanden wie im Rahmen der Dualen Sensibilisierungsprozedur in der Abbildung 4.1 (S. 114) dargestellt.

Sinkt während der tonischen Reizung ein Reiz von seinem Maximum ab, empfand der Proband die Temperatur als abnehmend und adaptierte demnach. Steigt die Kurve an der Spitze eines Reizes während der tonischen Reizung an, empfand der Proband die Temperatur als zunehmend heißer und sensibilisierte.

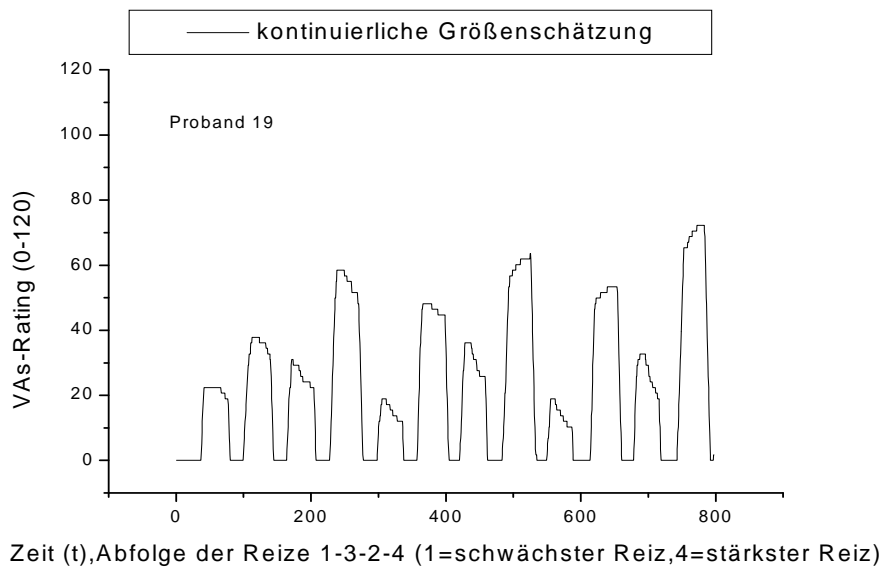


Abb. 4.4: Kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsveränderung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung.

Erläuterungen: VAS-Rating (0-120): VAS 0= keine Schmerzwahrnehmung vorhanden; VAS 120= sehr starke Schmerzwahrnehmung vorhanden;

Entsprechend dem Studiendesign (s. K. 3.5, S. 98) entsprechen die Reize 2,4,6,8,10 und 12 den Reizen oberhalb der individuellen Schmerzschwelle des Probanden. Auf dem Schaubild ist deutlich zu erkennen, dass der Proband bei den ersten überschwelligen Reizen noch adaptierte, jedoch ab Reiz 8 begann, während der tonischen Reizung zu sensibilisieren. Entsprechend den Erwartungen sensibilisierte der Proband ausschließlich bei den oberhalb der Schmerzschwelle angesiedelten Reizen (Kleinböhl, 1996).

Der Hypothese entsprechend, dass beide Prozeduren das Gleiche messen, wurde erwartet, dass bei hohen Temperaturen ein positives Δ VAS auftritt und die maximal eingeschätzte Schmerzhaftigkeit VASmax einen höheren Wert aufweist als bei niedrigen Temperaturen. Werden die VASmax-Werte der einzelnen Probanden über die insgesamt dreimalige Darbietung der vier Festreize gemittelt, so wird anhand des folgenden Schaubildes deutlich, dass die maximale Schmerzhaftigkeitseinschätzung der Probanden auch nach Mittelung über die drei identischen Abläufe mit Anstieg der Reiztemperatur einen höheren Wert erreicht (s. K. 3.5, S. 98).

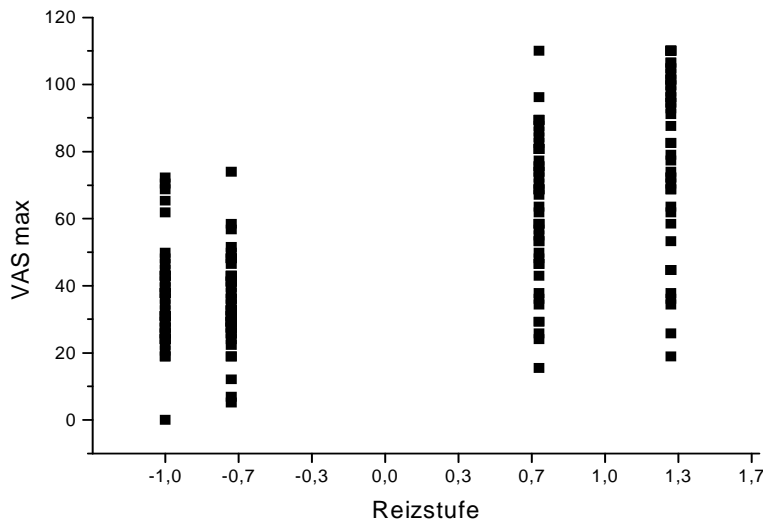


Abb. 4.5: Zusammenhang zwischen der Reizstärke und der maximalen Einschätzung der Schmerzhaftigkeit bei der Kontinuierlichen Größenschätzung. Die Reize sind relativ zur individuellen Schmerzschwelle aufgetragen, die auf der x-Achse dem Wert 0 entspricht.

Bei Festreiz 3, der $0,7^{\circ}\text{C}$ oberhalb der individuellen Schmerzschwelle liegt (s. K. 3.3.3, S. 89), häufen sich die Schmerzhaftigkeitseinschätzungen zwischen den Werten 40 und 90. Bei Festreiz 4, der $1,3^{\circ}\text{C}$ oberhalb der individuellen Schmerzschwelle liegt, also noch schmerzhafter ist, verschiebt sich die Häufung der Schmerzhaftigkeitseinschätzungen zu Werten zwischen 60 und 110. Somit werden entsprechend der Dualen Sensibilisierungsprozedur die Reize oberhalb der individuellen Schmerzschwelle eines Probanden als schmerzhafter eingeschätzt als die Reize um die Schmerzschwelle bzw. unterhalb der Schmerzschwelle.

Betrachten wir den Verlauf des subjektiven Sensibilisierungskennwertes ΔVAS in Abhängigkeit zur Reizstärke, findet sich bei den Reizen oberhalb der individuellen Schmerzschwelle (Reiz 3 und 4, hier nicht randomisiert, sondern in aufsteigender Reihenfolge dargestellt) eine Empfindungszunahme, die sich in positiven ΔVAS -Werten widerspiegelt. Auch hier wurden die Festreize 1,2,6 und 8 über die drei Durchläufe gemittelt. Jede Darstellung von ΔVAS -Werten pro Festreiz beinhaltet die Mittelung von insgesamt drei Werten dieses Festreizes bei der Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung.

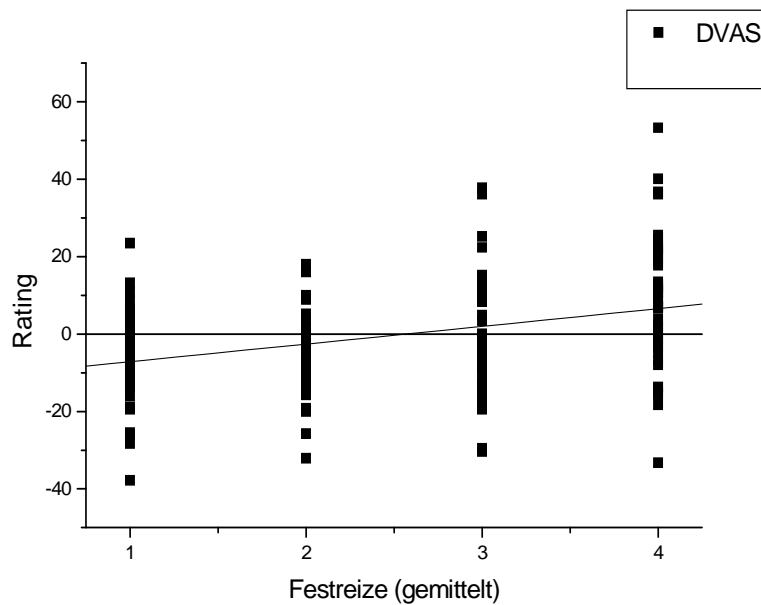


Abb. 4.6: Zusammenhang zwischen den Festreizstufen und der Einschätzung einer kontinuierlichen Schmerzwahrnehmung mittels dem Sensibilisierungsparameter ΔVAS . **Erläuterungen:** **Rating:** Einschätzung einer Empfindungsveränderung während eines tonischen Reizes. Positive Werte symbolisieren eine Empfindungszunahme, negative Werte eine Empfindungsabnahme.

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse bestätigen die Annahme (Hypothese 1, s. K. 2.1, S. 65), dass sowohl die Duale Sensibilisierungsprozedur als auch die neu entwickelte Kontinuierliche Größenschätzung Adaptation und Sensibilisierung erfassen.

4.2.2 Zusammenhang zwischen den Sensibilisierungskennwerten aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung

Visualisierung der Daten:

Vor der Parametrisierung der Daten wurde zur besseren Visualisierung eine Kodierung der Prozesse Adaptation und Sensibilisierung vorgenommen. Hierbei wurde bei beiden Prozeduren Adaptation mit -1, unveränderter Wahrnehmung mit 0 und Sensibilisierung mit +1 kodiert. Mit dieser Darstellung sollte ein erster Vergleich der beiden Prozeduren ermöglicht werden. Zum besseren Vergleich wurden in der Dualen Sensibilisierungsprozedur nur diejenigen Festreizstufen ausgewählt, die in die Kontinuierliche Größenschätzung übernommen wurden (s. K. 3.5, S. 98).

Die nachfolgende Tabelle enthält die absoluten Häufigkeiten der Einschätzungen einer Empfindungszunahme, einer Empfindungsabnahme bzw. einer unveränderten Wahrnehmung aller Probanden während der tonischen Hitze-schmerzreizung beider Prozeduren. Bei der Kontinuierlichen Größenschätzung ergaben sich insgesamt pro Reizstufe neununddreißig subjektive Einschätzungen (drei Einschätzungen pro Proband und Reiz; $N=13$) und bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur dreizehn subjektive Einschätzungen (eine Einschätzung pro Proband und Reiz; $N=13$).

Tabelle 4.5: Absolute Häufigkeiten einer Empfindungsveränderung bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (A) und der Kontinuierlichen Größenschätzung (B)**A (Duale Sensibilisierungsprozedur)**

	Festreizstufen			
	1	2	6	8
+1	3	5	7	11
0	2	5	2	1
-1	8	5	4	1

B (Kontinuierliche Größenschätzung)

	Festreizstufen			
	1	2	6	8
+1	9	12	21	27
0	6	6	9	3
-1	24	18	9	9

Es ergaben sich aus den in den Tabellen aufgeführten Werten folgende Schaubilder für beide Sensibilisierungsprozeduren:

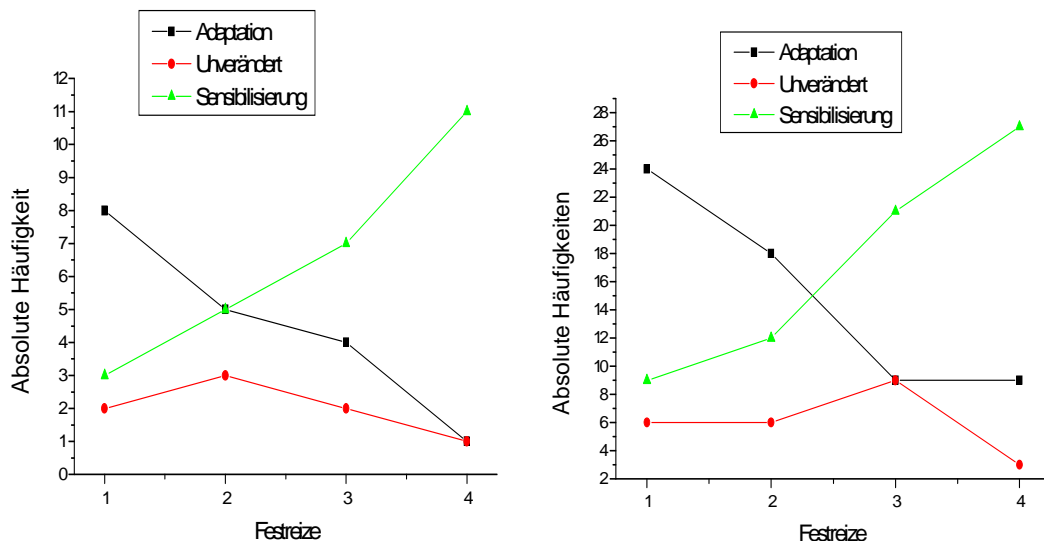
**A Duale Sensibilisierung****B Kontinuierliche Größenschätzung**

Abb. 4.7 A und B: Absolute Häufigkeiten von Adaptation, Sensibilisierung und keiner Veränderung bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur (A) und der Kontinuierlichen Größenschätzung (B). Die abgebildeten Reize entsprechen in aufsteigender Reihenfolge den Festreizstufen 1,2,6 und 8 aus der DS (1=1; 2=2; 3=6; 4=8)

Wie sich aus dem Vergleich der beiden Sensibilisierungsprozeduren ersehen lässt, verlaufen die Kurven von Adaptation und Sensibilisierung bei beiden Prozeduren gleichgerichtet. Die meisten Probanden adaptieren bei der niedrigsten Festreizstufe (Festreiz 1; -1° unterhalb der individuellen Schmerzschwelle; s. Kap. 3.3.2, S. 88) und sensibilisieren bei der höchsten Festreizstufe (Festreiz 8: $+1,33^\circ$ oberhalb der individuellen Schmerzschwelle; s. Kap. 3.3.2, S. 88). Sowohl bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung als auch bei der kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung weisen beide Prozeduren bei der Darstellung der absoluten Häufigkeiten von Adaptation und Sensibilisierung gleiche Tendenzen auf.

Statistische Überprüfung

Bei der statistischen Überprüfung des Zusammenhanges zwischen dem psychophysikalischen Kennwert der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE) und dem psychophysikalischen Kennwert der kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔVAS) zeigt sich ein hoch signifikanter Zusammenhang. Hypothese 2 dieser Studie konnte bestätigt werden (s. Kap. 2.1, S. 65).

Zur Überprüfung der Annahme, dass ein Zusammenhang zwischen dem Sensibilisierungsparameter ΔE aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem Sensibilisierungsmaß ΔVAS aus der Kontinuierlichen Größenschätzung besteht, wurden die Kennwerte miteinander korreliert. Hierzu wurden die Reizstärken der Festreize aus der Dualen Sensibilisierung auf die vier Reizstärken der Festreize reduziert, die in der Kontinuierlichen Größenschätzung zur tonischen Hitzeschmerzreizung verwendet wurden (s. K. 3.3.3, S. 89). Die Werte einer kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung wurden über die insgesamt dreimalige Darbietung der vier Festreizstufen gemittelt, so dass jeder Proband nur einen ΔVAS -Wert pro Festreiz erhielt. Es folgte die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten aus dem subjektiven Sensibilisierungsparameter ΔE (Duale Sensibilisierung) und dem subjektiven Sensibilisierungsmaß ΔVAS (Kontinuierliche Größenschätzung). Die Ergebnisse werden in der nachfolgenden Tabelle verdeutlicht:

Tabelle 4.6: Statistische Kennwerte und Interkorrelationen der subjektiven Sensibilisierungskennwerte und der Änderung der Größenschätzung

	Mittelwert	Stan.-abweichung	Median	Min	Max	P Spearman	Signifikanz
ΔE	-0,076	0,373	-0,120	-0,880	1,00	0,49	0,0005**
ΔT	-0,024	0,427	-0,010	-1,350	1,33	0,44	0,002**
VAS	32,98	24,37	30,00	0	95,0	-0,16	0,24
ΔVAS	0,009	12,53	0,285	-43,35	23,49		

Die Berechnung des Spearman-Korrelationskoeffizienten zwischen den beiden subjektiven Sensibilisierungsmaßen ΔE und ΔVAS belegt einen hochsignifikanten Zusammenhang.

Darüber hinaus fand sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Verhaltensmaß ΔT aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem subjektiven Sensibilisierungsmaß ΔVAS aus der Kontinuierlichen Größenschätzung.

Es besteht kein Zusammenhang zwischen der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit eines Reizes (VAS) und der kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔVAS . Wesentlich zur Überprüfung der Annahme eines gleichgerichteten Zusammenhanges zwischen den psychophysikalischen Sensibilisierungskennwerten der beiden Prozeduren ist der Zusammenhang zwischen dem psychophysikalischen Sensibilisierungskennwert ΔE aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem psychophysikalischen Sensibilisierungskennwert ΔVAS aus der Kontinuierlichen Größenschätzung. Dies erscheint plausibel angesichts der Tatsache, dass sowohl bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE) als auch bei der kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔVAS) eine subjektive Einschätzung einer Temperaturwahrnehmungsveränderung vorgenommen wurde. Wesentlicher Unterschied bei der Erfassung der Kennwerte der perzeptiven Sensibilisierung ist der Erfassungszeitpunkt (retrospektiv versus simultan).

Im Anschluss an die Korrelationsberechnung wurde eine Regression berechnet, wobei das zu evaluierende Sensibilisierungsmaß ΔVAS aus dem bereits validierten Sensibilisierungskennwert ΔE vorhergesagt werden sollte.

Nach Extraktion der Extremwerte eines Probanden wurde eine differenziertere Darstellung des Zusammenhangs der beiden subjektiven Sensibilisierungskennwerte möglich:

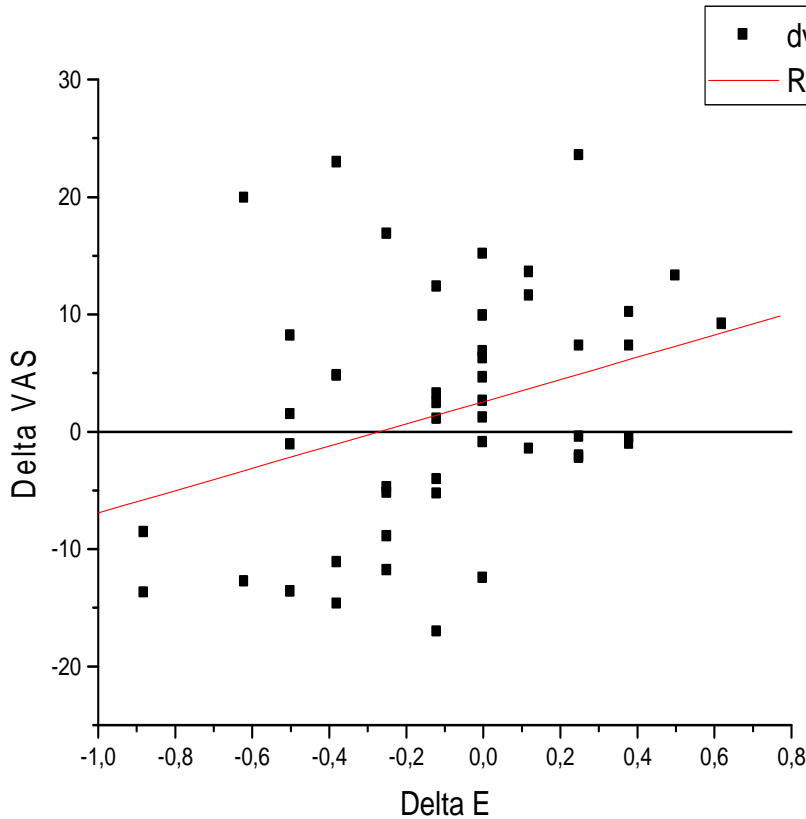


Abb. 4.8: Zusammenhang zwischen den subjektiven Sensibilisierungskennwerten ΔE und ΔVAS mit der Regressionsgeraden zur Vorhersage von ΔVAS aus ΔE nach Extraktion der Extremwerte.

Es zeigt sich deutlich, dass bei der subjektiven retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsabnahme bei tonischer Hitzeschmerzreizung, also einem negativen ΔE -Wert ebenfalls gehäuft die subjektive kontinuierliche Einschätzung einer Empfindungsabnahme (negativer ΔVAS -Wert) vorgenommen wurde. Erfolgte die retrospektive Einschätzung einer Empfindungszunahme (positiver ΔE -Wert) bei tonischer Hitzeschmerzreizung wurden auch bei der kontinuierlichen Einschätzung einer Empfindungsveränderung vermehrt Empfindungszunahmen (positiver ΔVAS -Wert) eingeschätzt.

Für ΔE wurden die ersten drei Reize nicht in die Berechnung aufgenommen, da es sich hierbei um die selbst eingestellten Schwellen vor Beginn der eigentlichen Sensibilisierungsprozedur mit den pseudorandomisierten Festreizen handelte.

Zusammenfassung:

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass die beiden psychophysikalischen Prozeduren der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung sowohl Adaptation als auch Sensibilisierung abbilden können.

Die Kontinuierliche Größenschätzung, die aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur entwickelt wurde, konnte mit Hilfe der Korrelations- und Regressionsberechnungen evaluiert werden. Das neu entwickelte Sensibilisierungsmaß, das aus zwei Zeitintervallen zu Beginn und am Ende der tonischen Hitzeschmerzreizung gebildet wurde, kann Sensibilisierung und Adaptation abbilden und weist einen hoch signifikanten Zusammenhang zum bereits validierten Sensibilisierungsparameter (Kleinböhl, 1996) aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur auf. Die Reduktion der Festreize, der Verzicht auf ein Verhaltensmaß zur Herstellung einer vor der tonischen Reizung eingeprägten Temperaturempfindung sowie der Verzicht auf eine Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit konnten mit Hilfe des neu entwickelten Sensibilisierungsmaßes kompensiert werden, so dass beide Prozeduren gleiche Aussagekraft haben.

Aufgrund der Ergebnisse ließ sich ebenfalls zeigen, dass die Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung bei tonischen Hitzeschmerzmodellen unabhängig vom Zeitpunkt der Einschätzung ist.

4.3 Zusammenfassung und Diskussion

Ziel dieser Teilstudie war es, ein Verfahren zu entwickeln, das zum einen genauso valide Sensibilisierung und Adaptation abbilden kann wie die Duale Sensibilisierungsprozedur (Kleinböhl 1995, 1996) und darüber hinaus bei der funktionellen Bildgebung eingesetzt werden kann. Die Anwendung einer Sensibilisierungsprozedur in der funktionellen Bildgebung erfordert ein Minimum an motorischer Aktivität, um Artefakte bei der Interpretation der zerebralen Aktivität zu vermeiden.

Es war somit erforderlich, ein Verfahren zu entwickeln, das perzeptive Sensibilisierung erfassen kann, jedoch weniger motorische Aktivität beinhaltet als die bereits validierte Duale Sensibilisierungsprozedur. Außerdem musste zur Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung eine für die funktionelle Bildgebung taugliche Apparatur zur Verfügung stehen, wie sie die Medoc-Thermode darstellt (s. K. 3.2.2.1, S. 80).

Der in meinen Ergebnissen vorgefundene deutliche Zusammenhang zwischen den subjektiven Sensibilisierungskennwerten der Dualen Sensibilisierungsprozedur und dem subjektiven Sensibilisierungsmaß der Kontinuierlichen Größenschätzung eröffnet somit die Möglichkeit, perzeptive Sensibilisierung in der funktionellen Bildgebung mittels der evaluierten Kontinuierlichen Größenschätzung zu messen und Antworten auf die Frage, in welchen Hirnarealen sich subjektive Empfindungsveränderungen abbilden lassen, näher zu kommen.

Abbildung von Adaptation und Sensibilisierung mit der Kontinuierlichen Größenschätzung

Die Ergebnisse meiner Evaluationsstudie belegen, dass sich mit Hilfe der in dieser Studie entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung Adaptation und Sensibilisierung im Laufe einer tonischen Hitzeschmerzreizung abbilden lassen. Die Sensibilisierungskennwerte beider Prozeduren (verglichen wurden ΔE der Dualen Sensibilisierungsprozedur und ΔVAS der kontinuierlichen Größenschätzung) korrelierten signifikant miteinander.

Der Zeitpunkt der Einschätzung einer Temperaturveränderungswahrnehmung ist somit unerheblich für die Erfassung von Sensibilisierung bzw. Adaptation.

Abbildung von Adaptation und Sensibilisierung mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur

Kleinböhl (1996) entwickelte die Duale Sensibilisierungsprozedur zur Erfassung von perzeptiver Sensibilisierung. Die Prozedur beinhaltet ein Maß zur Erfassung einer subjektiven Empfindungsveränderung sowie ein Verhaltensmaß zur Wiederherstellung der zuvor eingprägten Temperatur. Ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen den Sensibilisierungskennwerten ΔE und ΔT der Dualen Sensibilisierungsprozedur zeigt, dass beide Maße eine subjektive Empfindungsveränderung abbilden. Eine Gegenläufigkeit beider Maße belegt zudem, dass der Proband die Instruktion verstanden hat.

Bei den Messungen von Kleinböhl (1996; 1999) zeigte sich, dass bei niedrigen, unerschwelligen bzw. schwelennahen Reizen die Probanden adaptierten, die Probanden also die Empfindung einer Temperaturabnahme über die Zeit hatten. Bei Temperaturen oberhalb der individuell erfassten Schmerzschwelle sensibilisierten die Probanden, was bedeutet, dass sie die Empfindung eines Temperaturanstieges über die Zeit hatten. Bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur, auf die als Vergleichsprozedur zur Evaluation der Kontinuierlichen Größenschätzung zurückgegriffen wurde, handelt es sich um eine bereits validierte psychophysikalische tonische Hitzeschmerzprozedur (Kleinböhl, 1996; 1999).

Vergleich zwischen der Dualen Sensibilisierungsprozedur und der Kontinuierlichen Größenschätzung

Die Kontinuierliche Größenschätzung konnte erfolgreich mit Hilfe der bereits validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur evaluiert werden. Beide Prozeduren messen gleichermaßen Adaptation und Sensibilisierung. Die Reduktion der Festreizstufen auf zwei deutlich überschwellige und zwei deutlich unterschwellige Reize führte zu keinem Informationsverlust. Bei Verwendung der Kontinuierlichen Größenschätzung in der funktionellen Bildgebung kann somit davon ausgegangen werden, dass entsprechend der Dualen Sensibilisierungsprozedur mit dem evaluierten Verfahren sowohl Adaptation als auch Sensibilisierung in der funktionellen Bildgebung abgebildet werden können. Ein Vorteil der im Rahmen dieser Studie entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung besteht darin, dass sie mit funktioneller Bildgebungs-kompatiblen Apparaturen durchgeführt werden kann. Hinzu kommt der Vorteil, dass die motorische Tätigkeit des Probanden während der Untersuchung minimiert wird, so dass bei der Durchführung der Kontinuierlichen Größenschätzung in der funktionellen Bildgebung mit wenig Störvariablen gerechnet werden muss. Darüberhinaus bietet die Kontinuierliche Größenschätzung eine beinahe zeitgleiche Einschätzung einer Empfindungsveränderung. Somit bildet sie genau den Verlauf einer Sensibilisierung bzw. Adaptation ab. Diese Vorteile bietet die Duale Sensibilisierungsprozedur nicht, da hier retrospektiv eine Empfindungsveränderung eingeschätzt wird und aus der Erinnerung heraus die Einschätzung von Empfindungsveränderungen eventuell nicht so genau vorgenommen werden können.

Darüberhinaus handelt es sich bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur um eine komplexe Sensibilisierungsprozedur, bei der die Probanden subjektive Einschätzungen auf mehreren visuellen Analogskalen vornehmen müssen. Da mit jeder Einschätzung auch motorische Aktivität (Tasten drücken) verbunden ist, eignet sich die Anwendung der Dualen Sensibilisierungsprozedur weniger für die funktionelle Bildgebung.

Die hohe Korrelation der Sensibilisierungskennwerte beider Prozeduren weist einen deutlichen Zusammenhang der beiden Sensibilisierungsmaße auf. Es

konnte somit der Nachweis erbracht werden, dass beide Prozeduren in etwa das Gleiche messen. Eine höhere Korrelation als die hier gefundene ist nicht zu erwarten, da die Einschätzung einer Empfindungsveränderung der Probanden zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt stattfand. Bei der Dualen Sensibilisierungsprozedur schätzt der Proband retrospektiv, nach der tonischen Hitzeschmerzreizung, eine subjektive Empfindungsveränderung ein. Hierbei wird vom Probanden erwartet, dass er die Temperaturempfindung zu Beginn der tonischen Hitzeschmerzreizung, also während des Merkintervalles, sich einprägen konnte und diese Empfindung schließlich mit der Empfindung nach der tonischen Reizung vergleichen kann.

Die Prozedur der Dualen Sensibilisierung mit einer retrospektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung und einer sehr komplexen Instruktion birgt somit Gefahren wie mangelndes Instruktionsverständnis auf Seiten des Probanden oder willkürliche Regulierung, da die Temperaturempfindung während des Merkintervalles nicht wirklich eingeprägt wurde, der Proband jedoch möglichst schnell den aversiven Hitzereiz beenden möchte.

Die kontinuierliche Einschätzung einer Temperaturveränderung bei der Kontinuierlichen Größenschätzung weist eine zeitnahe Einschätzung zum Reiz auf. Der Nachteil dieser Prozedur liegt jedoch im fehlenden Bezugspunkt, da der Sensibilisierungskennwert aus der Kontinuierlichen Größenschätzung das Maß einer relativen Temperaturveränderung darstellt.

Da die Duale Sensibilisierungsprozedur bereits validiert und klinisch erprobt wurde (Kleinböhl, 1996; 1999) und ein eindeutiger Zusammenhang zwischen den Sensibilisierungskennwerten dieser Prozedur und dem Sensibilisierungsmaß der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung besteht, ist belegt, dass beide Prozeduren gleichermaßen die subjektive Einschätzung einer Temperaturveränderung nach bzw. während einer tonischen Hitzeschmerzreizung erfassen.

Das evaluierte psychophysikalische Verfahren der Kontinuierlichen Größenschätzung kann somit als Prozedur zur Erfassung von perzeptiver Sensibilisierung für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung verwendet werden.

5 Pilotstudie: Funktionelle Bildgebung der Schmerzwahrnehmung (Studie II)

Die Pilotstudie Funktionelle Bildgebung beschäftigt sich mit der Frage, inwieweit sich die Unterschiede der zerebralen Schmerzverarbeitung bei schmerzhaften Reizen im Vergleich zu nicht-schmerzhaften Reizen mittels der in Studie I (s. K. 4, S. 99) evaluierten Kontinuierlichen Größenschätzung in der funktionellen Bildgebung abbilden lassen und welche Hirnareale jeweils aktiviert werden.

Als tonische Hitzeschmerzprozedur wurde die im Rahmen von Studie I dieser Arbeit evaluierte Kontinuierliche Größenschätzung angewendet. Es wurde ein Vergleich der zentralnervösen Verarbeitung von schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reizen mit der Annahme vorgenommen, dass Unterschiede in der Topografie zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Reizen auftreten. Es interessierte ein Vergleich zwischen dem Signalverlauf des BOLD-Effektes bei schmerzhaften bzw. nicht-schmerzhaften Reizen.

.

Um einer Mittelung von Daten vorzubeugen und somit eine eventuelle Reduktion wichtiger Informationen zu verhindern, bezieht sich die vorliegende Pilotstudie auf eine begrenzte Anzahl von Einzelfallanalysen gesunder Probanden.

5.1 Spezielle Methodik

5.1.1 Stichprobe

Für die Pilotstudie Funktionelle Bildgebung wurden insgesamt fünf gesunde Personen untersucht. Die Untersuchung fand im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg statt. Die Stichprobe wurde aus Mitarbeitern des Otto-Selz-Institutes der Universität Mannheim rekrutiert.

Ausschlusskriterien bei den gesunden Probanden waren hierbei Rückenbeschwerden, wiederkehrende Kopfschmerzen, Migräne, operativ implantierte Metallteile, ein Herzschrittmacher oder implantierte Medikamentenpumpen sowie bei Frauen eine vermutete oder bestehende Schwangerschaft sowie das Tragen einer Metallspirale. .

Die Probanden sollten darüber hinaus keine neurologischen oder dermatologischen Erkrankungen aufweisen.

Tabelle 5.1: *Stichprobe der Pilotstudie Funktionelle Bildgebung*

N	Probanden
5	Gesunde

5.1.2 Apparatur MR

Die anatomischen und funktionellen Aufnahmen der funktionellen Bildgebung wurden mit Hilfe eines klinischen 1,5 T Ganzkörpertomografen (Magnetom Vision plus, Siemens, Erlangen) mit einer konventionellen zirkular polarisierten Kopfspule gemacht.

Die Applikation der experimentellen Hitzereize auf der Haut der Probanden erfolgte mit einer MR-kompatiblen Kontakthermode (TSA 2001, Medoc, Israel), die auf einer aktiven Fläche von 30 x 30 mm Temperaturen zwischen 2°C und 50°C mit maximalen Änderungsraten von 6°C/s erzielen kann (s. auch K. 3.2.2, S. 82).

Die Thermode wurde in eine Styroporhalbkugel eingelassen, damit die Hand des Probanden sich gut um die Thermode schließen konnte. Um ein Abkühlen der Hand durch den im Tomografenraum vorhandenen Luftzug und einen dadurch starken Kontrast der kühlen Außenfläche der Hand zur warmen Handinnenfläche zu vermeiden, wurde dem Probanden ein Handschuh über die Hand gezogen, der mit Hilfe eines Klettverschlusses an der Styroporkugel befestigt wurde (s. Abb. 3.6, S. 83).

Zur Verständigung mit dem Versuchsleiter erhielt der Proband einen Kopfhörer, der auch zum Schutz des Probanden vor Lärm während der Untersuchung diente.

Da der im Tomografen liegende Proband nur noch über ein kleines Sichtfenster zum Messraum verfügte, wurde an der Kopfspule ein Umlenkspiegel befestigt, mit dessen Hilfe die auf eine Leinwand projizierte Skala zur subjektiven Einschätzung einer Temperaturveränderung für den Probanden im Spiegel sichtbar gemacht wurde. Die Skala, die mittels eines Projektors auf eine an der Decke befestigte Projektionsleinwand projiziert wurde, diente zur Größeneinschätzung der Schmerzhaftigkeit der tonischen Hitzereize (Genaue Beschreibung des Umlenkspiegels sowie der VAS-Skala mit Foto finden sich in Kapitel 3.2.2, S.82). Die visuelle Analogskala entsprach der Skala zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur (s. Kap. 3.2.1.1, S.79).

Mit Hilfe einer 3 -Tasten -Computermouse (s. Abb. 3.9, S.85) konnte der Proband einen Anstieg bzw. Abfall der Säule auf der vorgegebenen Skala zur sub-

jektiven Einschätzung der Schmerzhaftigkeit entsprechend seiner subjektiven Empfindungen vornehmen.

Durch Drücken der linken Taste stieg die Säule auf der Skala nach oben (Einschätzung einer Empfindungszunahme), durch Drücken der rechten Taste sank die Säule der Skala nach unten (Einschätzung einer Empfindungsabnahme). Die mittlere Taste hatte keine Funktion. Bei gleich bleibender Temperaturempfindung betätigte der Proband keine Taste.

Eine eigens für diese Untersuchungen im Labor des Otto-Selz-Institutes für Klinische und Physiologische Psychologie der Universität Mannheim (Leiter Prof. Dr. R. Hölzl) von der Arbeitsgruppe um Dr. D.Kleinböhl gebaute „Trigger-Logik“ ermöglichte die zeitgleiche Schaltung von Reizbeginn und Bildaufnahmen im MR.

Für die Untersuchung in der Pilotstudie „Funktionelle Bildgebung“ (Studie II) wurden tonische Kontakthitzereize verwendet.

5.1.3 Design zur Pilotstudie Funktionelle Bildgebung

Für die Untersuchung in der Pilotstudie Funktionelle Bildgebung (Studie II) wurden tonische Kontakthitzereize verwendet.

Die Pilotstudie ist eine Anwendungsstudie der Kontinuierlichen Größenschätzung, die zuvor in der Evaluationsstudie zur Evaluierung einer Kontinuierlichen Größenschätzung (Studie I) evaluiert wurde. Insgesamt wurden fünf gesunde Probanden untersucht.

Alle Untersuchungen fanden im Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg statt.

Tabelle 5.2: Stichprobe, Prozedur und Ort der Untersuchung zur Pilotstudie Funktionelle Bildgebung

N	Prozedur	Ort
5	Kontinuierliche Größenschätzung	Deutsches Krebsforschungszentrum (DKFZ) Heidelberg

In der Pilotstudie zur Funktionellen Bildgebung wurde bei Gesunden der Einfluss der Reizstärke auf die zerebrale Aktivierung untersucht.

Die folgende Tabelle enthält die unabhängigen und abhängigen Variablen des Untersuchungsdesigns bei der Untersuchung mit der funktionellen Magnetresonanztomografie:

Tabelle 5.3: Untersuchungsdesign Pilotstudie Funktionelle Bildgebung

Unabhängige Variable	Abhängige Variablen
Reizstärke	Zerebrale Aktivierung

5.1.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten aus der Pilotstudie Funktionelle Bildgebung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms AFNI (Analysis of Functional NeuroImages; Cox, 1996).

Um Bewegungen der Probanden während der Aufnahmen im Kernspintomografen zu korrigieren, wurde eine Bewegungskorrektur vorgenommen. Der Vergleich der Aktivierung im Gehirn wurde unter Stimulationsbedingungen in den interessierenden Hirnarealen (SI; SII; Insula; Amygdala; präfrontaler Kortex) unter Einbezug der simultan vorgenommenen Einschätzung der Schmerzhaftigkeit eines Reizes vorgenommen. Als Vergleichsparameter wurde die Aktivierung der Hirnareale (über den BOLD-Effekt, s. K. 1.6, S. 61) und die zeitgleiche Einschätzung der Schmerzhaftigkeit während der Reizbedingungen (s. K. 3.3.3, S. 89) herangezogen. Hierbei wurde untersucht, inwieweit sich die Aktivierung und somit die hämodynamischen Veränderungen zwischen einer Aktivierung bei Hitzereizung oberhalb der individuellen Schmerzschwelle (schmerzhafte Reizung) und den Veränderungen der subjektiven Einschätzung der Schmerzhaftigkeit dieser Reize bzw. einer Hitzereizung unterhalb der individuellen Schmerzschwelle (nicht-schmerzhafte Reizung) unterschied. Beim Vergleich der Aktivierungsmuster und der subjektiven Einschätzungen der Schmerzhaftigkeit über die dreimalige Verabreichung der insgesamt vier Festreize konnte untersucht werden, ob die Aktivierungsmuster sowie die simultan vorgenommene subjektive Einschätzung der Schmerzhaftigkeit je nach Festreizstufen konstante Verläufe aufwiesen.

Funktionelle Datenanalyse

Die Analyse der Daten wurde nur innerhalb der interessierenden Regionen (region of interest: ROI) vorgenommen (s.o.).

Die EPI-Bilder wurden zunächst bewegungskorrigiert (iteratives „least squares“-Verfahren) und dann einer Regressionsanalyse mit einer Rechteckfunktion unterzogen, welche in den Reizintervallen mit 1 codiert wurde und in Ruhephasen mit 0 codiert wurde. Diese Analyse entspricht einem t-Test zwischen Ruhe- und Reizbedingungen (Press et al., 1992). Als Parameter funktioneller Intensität wurde der Regressionskoeffizient der Analyse in einer Farbkarte dargestellt,

wenn der zugehörige Koeffizient signifikant war (Schwellenkriterium). Die funktionellen Karten wurden generiert und mit den anatomischen Aufnahmen der gleichen Schichtposition und -dicke überlagert, um eine Zuordnung der Aktivierung zu anatomischen Strukturen zu ermöglichen. Regressionsanalysen und Bewegungskorrekturen wurden mit dem Programmpaket AFNI (Cox, 1996) durchgeführt, ansonsten wurden eigene Auswerteroutinen in MATLAB 5.2 erstellt. Spezifische motorische Anteile unserer Δ VAS Bedienung wurden mit einem separaten Regressor geprüft.

Datengenerierung

Für die in dieser Studie durchgeführte kontinuierliche Größenschätzung mit tonischer Reizung wurde eine T2*-gewichtete Echo-Planare Bildgebungssequenz (EPI) mit folgenden Parametern verwendet: TE = 54ms, TR = 4,5s, Flipwinkel = 90°, Schichtdicke = 4mm, FOV = 240 x 240 mm², Matrixgröße = 128 x 128. Es wurden fünfundzwanzig axial aufeinander folgende Schichten parallel zur AC-PC-Linie aufgenommen, wobei jeweils zehn Bildsätze im Intervall mit schmerzhafter Reizung und in der Ruhephase (Ausgangstemperatur = 40°C) aufgezeichnet wurden.

Bei den Ganzhirnaufnahmen wurden insgesamt zweiundzwanzig Schnitte mit jeweils vier Millimeter Schichtdicke pro Bild mit einer Orientierung an den anterioren und posterioren Kommissuren quer durchs Gehirn gelegt. Pro Untersuchung entstanden insgesamt zweihundertvierzig Bilder.

5.1.5 Untersuchungsablauf

MR-Untersuchung im DKFZ Heidelberg

Nach Begrüßung der Probanden wurden diese vom Versuchsleiter mittels eines Informationsblattes zur funktionellen Kernspintomografie aufgeklärt, wobei sie anschließend, nach Abklärung wichtiger Ausschlusskriterien, in Anwesenheit eines Arztes die Einverständniserklärung unterschrieben (s. Anhang).

Danach wurden sie mit den Örtlichkeiten und Geräten vertraut gemacht. Jeder Proband wurde einzeln an einem Vormittag zur Untersuchung zur funktionellen Bildgebung mit Hilfe des Magnetresonanztomografen in das DKFZ nach Heidelberg einbestellt.

Zu Beginn der Untersuchung wurden außerhalb des Tomografen die individuellen Schmerzschwellen des Probanden erhoben. Auf der Basis der festgelegten Schmerzschwellen errechneten sich anschließend die vier Festreize der kontinuierlichen Größenschätzung und wurden dann in den Steuerungscomputer eingegeben. (Genaue Prozedurbeschreibung in Kapitel 3.3.3, S. 92).

Der Proband wurde nach Erfassung der Schmerzschwellen für die Kernspintomographie bereitgemacht: Der Proband schlüpfte mit der nicht dominanten Hand in den an der Thermode befestigten Handschuh und die Thermode wurde dabei vom Versuchsleiter am Thenar der Hand des Probanden befestigt. Der Proband erhielt Kopfhörer, über die eine spätere Kommunikation mit dem Versuchsleiter während der laufenden Untersuchung ermöglicht wurde. Vor dem Hineinfahren in den Tomografen wurde dem Probanden ein kleiner Gummiball auf den Bauch gelegt, mit Hilfe dessen er einen Signalton im Versuchsleiterraum auslösen konnte, sollte er aus irgendwelchen Gründen sich nicht mehr wohl fühlen und gegebenenfalls die Untersuchung abbrechen wollen. Eine Decke und Sandkissen unter den Ellenbogen sorgten dafür, dass der Proband während der Untersuchung nicht fror und kein Druckschmerz an den Ellenbogen entstand. Der Kopf des Probanden wurde in der Kopfspule befestigt. Nach Fixierung des Kopfes wurde der Umlenkspiegel (s. Kap. 5.1.2, S. 135) so eingestellt, dass der Proband in liegender Position die mittels eines Beamers auf eine Leinwand projizierte Einschätzskala durch den Umlenkspiegel sehen konnte.

te (s. Abb. 3.7, S.84). Anschließend wurde der Proband in den Tomografen gefahren.

Zu Beginn der Untersuchung zur funktionellen Bildgebung wurden die anatomischen Daten des Probanden von einem Physiker des DKFZ erhoben. In dieser Zeit lag der Proband bereits im Tomografen, erhielt jedoch noch keine Schmerzreize.

Nach Beendigung der Anatomieerhebung begann die Durchführung des kontinuierlichen Herstellungsverfahrens.

Dem Probanden wurden nun die zuvor auf der Basis seiner selbst eingestellten Schmerzschwelle errechneten Festreize verabreicht (s. K. 3.3.3, S. 89). Während jedem der zwölf Festreize nahm der Proband mit Hilfe der Computermouse (s. K. 5.1.2, S. 129) eine kontinuierliche Einschätzung der Schmerzhaftigkeit jedes einzelnen Reizes vor. Hierbei ermöglichte ihm der auf der Kopfspule aufgesetzte Spiegel die visuelle Verfolgung seiner Einschätzungen, deren Skala über eine vor dem Tomografen aufgespannte Leinwand projiziert wurde (s. Abb. 3.8, S.85).

Nach Beendigung der Durchführung der kontinuierlichen Größenschätzung wurde der Proband aus dem Tomografen herausgefahren. Die Untersuchung zur funktionellen Bildgebung im Magnetresonanztomografen war hiermit beendet.

5.2 Ergebnisse

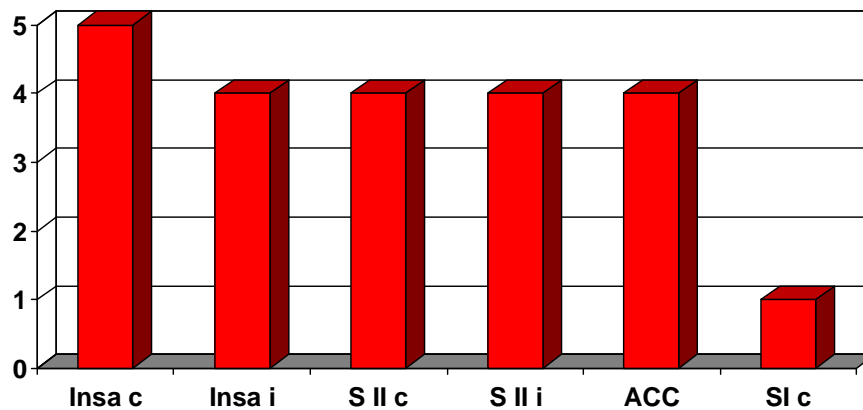
Funktionelle Aktivität bei tonischer Stimulation fand sich bei allen untersuchten Probanden, obwohl die individuellen Aktivierungsmuster sehr unterschiedlich waren. Die am häufigsten sichtbare Aktivität bei schmerzhafter tonischer Reizung wurde in der anterioren kontralateralen Insula gefunden. Es zeigt sich eine deutliche Aktivierungszunahme in Abhängigkeit zur Reiztemperatur. Vor allem in der schmerzhaften Reizbedingung (Reize oberhalb der individuellen Schmerzschwelle) wird Aktivität im mittleren Abschnitt der Gyrus cinguli sowie in der kontralateralen Amygdala beobachtet. Dieses Aktivierungsmuster ist jedoch nicht über alle Probanden einheitlich. Es wurden auch Areale, die mit der affektiven Reizverarbeitung in Zusammenhang gebracht werden, aktiviert. Bei zwei Probanden stand die kontinuierliche Einschätzung der Schmerzempfindung in Zusammenhang zur funktionalen Aktivierung im anterioren cingulären Kortex. Eine subjektiv eingeschätzte Zunahme der Schmerzempfindung wies eine gleichzeitige Zunahme der Aktivität im anterioren cingulären Kortex auf. Allerdings wurde die erhöhte Aktivität im ACC sowohl bei schmerzhaften als auch nicht-schmerzhaften Reizen gefunden. Vergleichbare Aktivitätsmuster fanden sich auch im somatosensorischen Kortex SII ipsilateral, während die Aktivität im somatosensorischen Kortex SI kontralateral bei schmerzhaften Reizen reduziert war. Die Aktivität in SII kontralateral war bei nicht-schmerzhaften Reizen höher als bei schmerzhaften Reizen.

Zur besseren Verdeutlichung der während schmerzhafter Reize aktivierten Areale wurden die Ergebnisse im folgenden Schaubild (Abb. 5.1 a und b) dargestellt.

Nachfolgend werden in Abbildung 5.2 (S. 138) korrespondierend zur Temperatur, der subjektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung und der motorischen Aktivität die aktivierten Hirnareale mit Hilfe der funktionellen Bildgebung bei einem Probanden dargestellt.

a

Topografie bei schmerzhafter Reizung N= 5



b

Topografie bei nicht-schmerzhafter Reizung N= 5

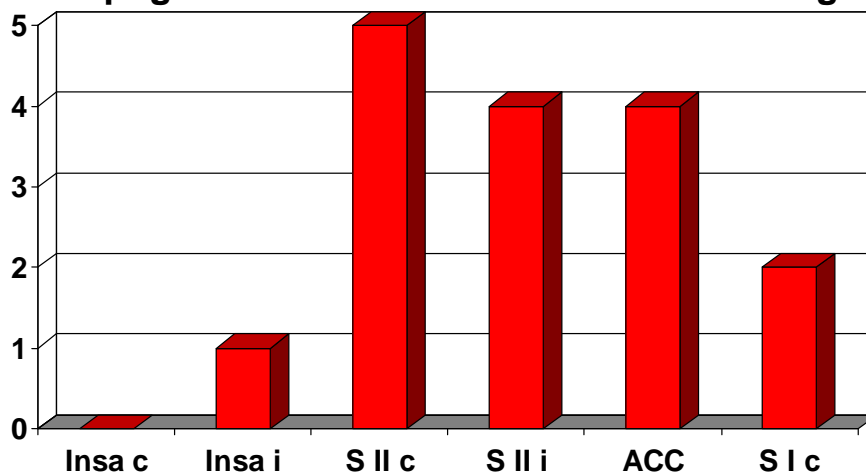


Abb. 5.1 a und b: Topografie der aktivierten Hirnareale bei schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Reizung. **Erläuterungen:** Die roten Balken markieren die Anzahl der Probanden, bei denen in den betreffenden Arealen eine Aktivierung bei einer schmerzhaften Reizung (a) bzw. einer nicht-schmerzhaften Reizung (b) gefunden wurde.

Erläuterungen:

Insa c-	Insula,	anteriorer	Teil,	contralateral	der	Reizung
Insa i-	Insula,	anteriorer	Teil,	ipsilateral	der	Reizung
SII c-	Somatosensorischer		Cortex	SII,		contralateral
SII i-	Somatosensorischer		Cortex	SII,		ipsilateral
ACC-	Anterior	Cingulate	Cortex;	hier	mid-cingulate	Cortex
SI c-			Somatosensorischer		Cortex	SI,
						contralateral

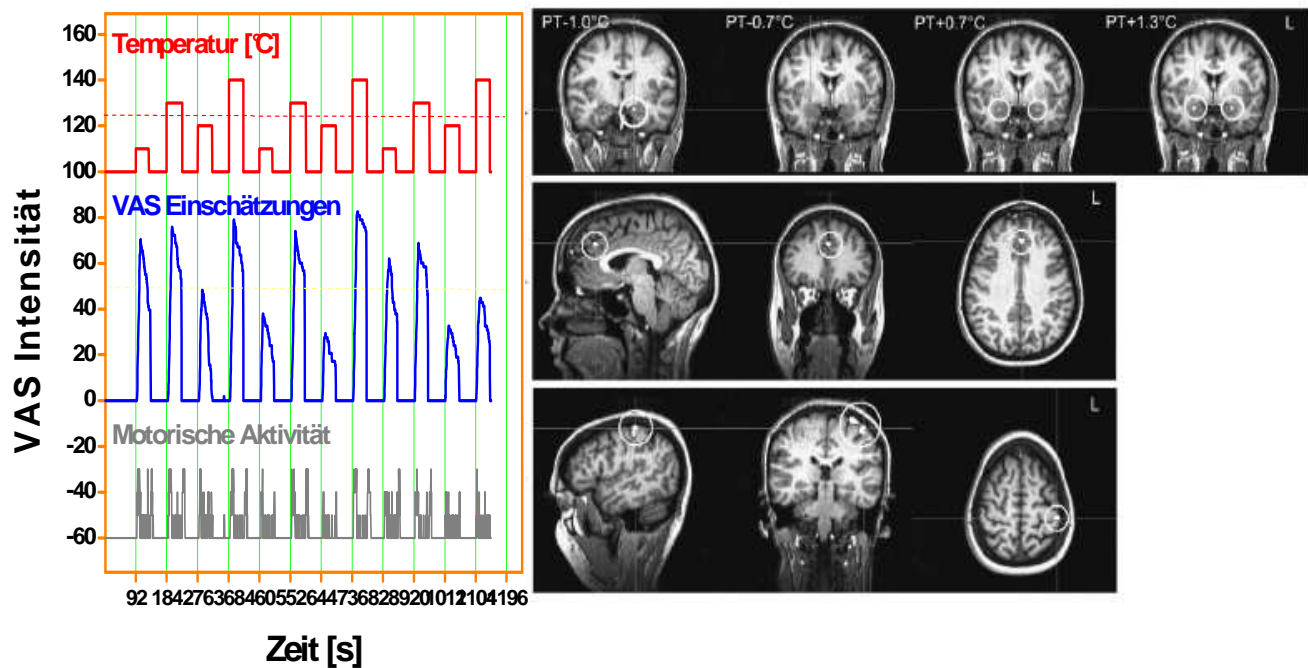


Abb. 5.2: MRT Datenstruktur bei Anwendung der Kontinuierlichen Größenschätzung. **Erläuterungen:** Die Datenstruktur enthält folgende Regressoren: Temperatur, kontinuierliche Einschätzungen der Empfindungsveränderungen des Schmerzes mittels VAS, motorische Aktivität. Links: Kontinuierlichen Größenschätzung, rechts: die entsprechenden funktionellen Aktivitäten (in Anlehnung an Kleinböhl, 2002).

5.3 Zusammenfassung und Diskussion

Die Beteiligung bestimmter Hirnareale bei der zentralnervösen Verarbeitung von schmerzhaften und nicht- schmerzhaften Hitzereizen

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass das in dieser Studie angewendete Verfahren, basierend auf T2*-gewichteten EPI-Sequenzen geeignet sind, zerebrale Reaktionen auf nicht-schmerzhaft und schmerzhaft thermische Kontakt-hitzereize mit hoher räumlicher und zeitlicher Auflösung nachzuweisen.

Mit den vorliegenden fMRT-Methoden sind funktionelle Analysen auf der Ebene einzelner Probanden möglich. Im Falle der EPI-Messung bei tonischer Reizung, wie in in dieser Pilotstudie angewendet, gelingt dies mit nur drei Reizwiederholungen der vier zuvor auf der Basis der individuellen Schmerzschwellen festgelegten Festreize. Eine Steigerung der Sensitivität durch Mittelung über Stich-

proben ist bei den hier angewendeten fMRT-Methoden nicht erforderlich. Die in Studie I (s. K. 4, S. 99) evaluierte kontinuierliche Größenschätzung ermöglicht die Darstellung der zentralnervösen Schmerzverarbeitung schmerzhafter und nicht-schmerzhafter Hitzereize.

Unterschiede zwischen nicht-schmerzhaften und schmerzhaften Reizen werden v.a. in der Insula, sowohl kontralateral als auch ipsilateral und SI gefunden.

Darüber hinaus finden sich aktivierte Areale im Parietallappen und im Frontalcortex, deren Aktivierung mit der visuellen Aufmerksamkeitsleistung bei der Skaleneinstellung zusammenhängt. Diese Areale wurden in Pilotstudien ohne kontinuierliche Skalierung nicht gefunden. Aufmerksamkeitseffekte mit erhöhter Aktivierung in Insula und ACC spielen sicherlich eine Rolle, können aber nicht als alleinige Ursache der gefundenen Aktivierung angesehen werden. Die Belastung der Aufmerksamkeit durch das kontinuierliche Einschätzen wird für nicht-schmerzhaft und schmerzhaft Reize als vergleichbar angesehen, die Aktivierungshöhe in ACC ist für schmerzhaft und nicht-schmerzhaft Reize vergleichbar. Eine hohe Aktivierung der kontralateralen und ipsilateralen Insula tritt v.a. bei schmerzhaften Reizen auf und spricht demnach für eine Interpretation der Aktivierung im Sinne der affektiven Schmerzkomponente. Motorische Aktivität, hervorgerufen durch die Betätigung der Computermouse zur kontinuierlichen Einschätzung der Empfindungsveränderung, konnte bei allen Probanden im motorischen Kortex, verbunden mit dem Areal der dominanten, die Computermouse steuernden Hand, abgebildet werden. Es fanden sich geringe Aktivierungen meist nur in M1, prämotorischer Rinde und Basalganglien. Mit dem Ziel der Identifizierung der bei der Schmerzverarbeitung beteiligten Hirnareale gelang eine funktionelle Kartierung schmerzrelevanter Areale im Gehirn mit Hilfe der neu entwickelten und evaluierten kontinuierlichen Größenschätzung.

Als nächster Schritt in weiterführenden Studien wäre die Abbildung des zeitlichen Verlaufes der Aktivierung im Vergleich zu Sensibilisierungs- bzw. Adaptationsprozessen von großem Interesse.

Während der Hitzeschmerzreizung wurden sowohl mit dem medialen, als auch lateralen Thalamus assoziierte Hirnareale aktiviert, so dass der Schluss nahe liegt, dass tonische Schmerzreize parallele Verarbeitungsprozesse im lateralen und medialen System aktivieren.

Dies scheint plausibel, da sich die aversiven Schmerzanteile und auch eine Sensibilisierung erst im Verlauf einer fortdauernden Schmerzreizung einstellen. Mehrere Argumente sprechen für die These, dass die erhöhte Sensibilisierung der Patienten bei konstanter tonischer Reizung ein perzeptuelles Korrelat sogenannter „wind-up“-Prozesse an nozizeptiven NMDA-sensitiven Neuronen ist. Erstens handelt es sich um solche Neurone, die in den oberen Laminae des Hinterhorns thermo-nozizeptive Information übertragen (z.B. bei Talbot et al., 1989), zweitens sind die bei der Prozedur der Dualen Sensibilisierung angewendeten thermischen Reize zur Auslösung von „wind-up“ geeignet (Price et al., 1994). Des Weiteren ist das Zeitfenster von fünf bis zwanzig Sekunden, in dem sich Sensibilisierung im subjektiven Urteil abbildet, identisch mit dem Zeitfenster, in dem reversibler „wind-up“ im Tierexperiment auftritt (Willis, 1990). Dies sind starke Belege für die Annahme, dass die Sensibilisierung bei tonischen Hitzereizen als perzeptives Korrelat zeitlicher Summations- und Bahnungsprozesse afferenter Signale interpretiert werden kann. Diese Annahme stimmt mit früheren Befunden von Price et al. (1994) und anderen überein, die eine Verbindung zwischen Schmerzsensibilisierung, neuronalem „wind-up“ und der NMDA-Rezeptoraktivität herstellten. Sensibilisierungsprozesse, die auf NMDA-sensitive Neuronen basieren, sind sicherlich nicht auf spinale afferente Neurone beschränkt. Diese Neurone sind auch aus den zerebralen Strukturen des medialen und lateralen Systems des Thalamus bekannt. (Apkarian, 1995). Die Kombination experimenteller Schmerzmodelle mit der funktionellen Bildgebung kann die Rolle der zentralen Sensibilisierung bei chronifizierenden Schmerzen weiter aufklären. Ein adäquates Reizmodell hierfür ist ein Modell mit tonischer Reizung, welches das mediale System der Schmerzverarbeitung aktiviert sowie Sensibilisierungsprozesse auslösen kann.

Die in meiner Studie während der schmerzhaften Reizung aktivierten Hirnareale SI und SII, Insula, Anteriorer Cingulärer Kortex (ACC), präfrontaler, anteriorer und parietaler Kortex decken sich mit den Ergebnissen anderer Studien zur zerebralen Schmerzverarbeitung, erhoben mit der funktionellen Bildgebung (Tree-de, 1999; Porro, 2003; Flor, 2003; Almeida et al., 2004; Gracely et al., 2004; Giesecke et al., 2004). Die Aktivierung des Anterioren Cingulären Kortex (ACC) sowohl bei schmerzhafter als auch nicht-schmerzhafter Reizung spricht dafür,

dass eine Aktivierung dieser Strukturen eventuell ausschließlich auf Aufmerksamkeitsprozesse zurückzuführen sind (Mense, 2004).

Die Wichtigkeit der Berücksichtigung von Aufmerksamkeitsprozessen bei der Schmerzwahrnehmung wird auch von Bantick et al. (2002) unterstrichen. Die Autoren konnten zeigen, dass Ablenkung während schmerzhafter Reizung zu einer erhöhten Aktivierung von Hirnregionen, die mit der affektiven Verarbeitung von Schmerzsignalen befasst sind, wie dem vorderen cingulären Kortex und orbitofrontalen Regionen führte. Im Gegensatz dazu kam es zu einer Abnahme der Aktivität im Thalamus, in der Insula sowie im kognitiven Anteil des vorderen Cingulum. Die Veränderungen in der funktionellen Kernspintomografie korrelierten mit der subjektiven Wahrnehmung der Schmerzintensität.

Die in der vorliegenden Studie erhöhte Aktivität bei schmerzhaften Reizen in der Insula und dem Somatosensorischen Kortex (SI) belegt unter Einbezug der oben aufgeführten Studie, dass die Probanden sich ausschließlich auf die Einschätzung der Schmerzhaftigkeit konzentriert haben, also keine Verzerrungen durch Ablenkung vorhanden sind.

Allerdings müssen bei der Interpretation der vorliegenden Ergebnisse auch Effekte einer Schmerzantizipation berücksichtigt werden. Porro et al. (2003) konnten schließlich zeigen, dass bereits die Antizipation eines Schmerzreizes zu erhöhter Aktivität im medialen Thalamus und SI führte.

Da bei meinen Probanden davon auszugehen ist, dass sie aufgrund des Reizparadigmas, das ihnen bekannt war, einen weiteren Schmerzreiz antizipierten, müssen beim Vergleich der Aktivierung bei schmerzhaften versus nicht-schmerzhaften Reizen auch die Antizipationsprozesse berücksichtigt werden. Allerdings finden sich in der vorliegenden Studie deutliche Unterschiede in der Aktivierung der Insula und SI bei schmerzhafter versus nicht-schmerzhafter Reizung. Es ist also anzunehmen, dass die von Porro postulierten Antizipationsprozesse in meiner Stichprobe keine Auswirkungen hatten. Weitere Studien zur Erforschung der Antizipationsprozesse im Rahmen unseres Reizparadigmas sind jedoch sinnvoll.

Mit Hilfe der kontinuierlichen Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit jeden Reizes durch den Probanden gelang es, subjektive und objektive Parameter der Schmerzsensibilisierung im zeitlichen Verlauf zu erheben. Ziel weiter führender

Forschungen wäre es, diese Sensibilisierungs- und Adaptationsprozesse in ihrem zeitlichen Verlauf in der funktionellen Bildgebung abzubilden.

Mit Hilfe der in der Evaluationsstudie (Studie I) evaluierten MR-tauglichen kontinuierlichen Größenschätzung (s. K. 4, S. 99) wäre eine zeitgleiche zerebrale Abbildung einer Sensibilisierung mittels der funktionellen Bildgebung möglich.

Vor- und Nachteile der EPI-Messtechnik

Die hier angewendete fMRT-Sequenz hat ihre Vor- und Nachteile. Mit Standard-EPI-Sequenzen ist man nicht unbedingt an hohe Reizzahlen gebunden, allerdings hat man hier bei gleicher räumlicher Auflösung das EPI-typische Problem der Verzeichnung und einen schlechten Signal-Rausch-Abstand.

Dieses Problem könnte theoretisch durch eine Erhöhung der Stimulationsdurchgänge ausgeglichen werden, wobei dies jedoch einer verstärkten Habituation Vorschub leisten würde. Da bei gesunden Probanden bei den schwellennahen Reizen und den Reizen unterhalb der Schmerzschwelle mit Adaptation gerechnet werden muss, würde dieser Effekt noch verstärkt werden.

Hinsichtlich der Lokalisationsgenauigkeit der aktivierten Areale kommt bei der EPI-Technik erschwerend hinzu, dass Verzeichnungen bis zu mehreren Millimetern in Phasenkodierrichtung auftreten können, die nicht immer vollständig korrigierbar sind. Dadurch wird eine eindeutige Zuordnung aktiver Areale zu anatomischen Strukturen erschwert, da die den funktionellen Karten hinterlegten anatomischen (T1-gewichteten) Bilder diese Verzerrungen nicht aufweisen. Die hohe Sensitivität des vorgestellten Verfahrens erlaubt demnach eine funktionelle Bildgebung auf der Ebene einzelner Probanden, eine wesentliche Voraussetzung für zukünftige diagnostische Anwendungen. Zur Behebung der spezifischen Nachteile der EPI-Messtechnik werden Verfahren zur Entzerrung von EPI-Daten entwickelt.

6 Hauptstudie:

Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden (Studie III)

In der Hauptstudie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden wurden die folgenden Fragestellungen bearbeitet (s. K. 2.3, S. 65):

Fragestellung 1:

Führt die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin in Abhängigkeit von der Konzentration zu einer Reduktion der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden?

Fragestellung 2:

Haben die individuellen Schmerzschwellen einen Einfluss auf die perzeptive Schmerzsensibilisierung?

Fragestellung 3:

Unterscheiden sich die Gruppen Verum und Placebo mit zunehmender Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe in der perzeptiven Schmerzsensibilisierung?

Fragestellung 4:

Besteht eine Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit (Verum/Placebo), Ketaminkonzentration und Reizstärke?

Fragestellung 5:

Besteht ein eindeutiger, gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (VAS) und der Stärke eines Reizes?

Fragestellung 6:

Wird das Reaktionsvermögen der Probanden durch die in dieser Studie verabreichte Dosierung des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinträchtigt?

Fragestellung 7:

Erleben die Probanden der Verum-Gruppe mit der in dieser Arbeit verabreichten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin signifikant häufiger Halluzinationen oder Träume als die Probanden der Placebo-Gruppe?

Fragestellung 8:

Wird die Befindlichkeit der Probanden durch die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinträchtigt?

Fragestellung 9:

Reduziert sich sowohl die affektive als auch die somatische Komponente des stärksten Reizes unter Gabe des NMDA-Antagonisten in Abhängigkeit zur Dosierung?

Der vorliegende Prüfplan baut auf den Ergebnissen der Vorarbeiten (Kleinböhl, 1996) zur psychophysikalischen Charakterisierung der Sensibilisierung gegenüber länger anhaltenden Schmerzreizen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten methodisch und inhaltlich auf. Die Studie beschäftigt sich mit der pharmakologischen Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden.

Untersucht wird, ob bei der Sensibilisierung, die mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur (s. K. 3.3.2, S. 85) gemessen wurde, NMDA-bezogen „wind-up“ eine Rolle spielt und somit ein Hinweis auf Anteile spinaler Sensibilisierung vorliegt. Falls die psychophysikalisch messbare Sensibilisierung diesen spezifischen Mechanismus abbildet, sollten die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch sensitiv auf die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten reagieren. Eine Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung unter Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin wird im Vergleich zur Placebo-Gruppe erwartet. Ferner wird untersucht, inwieweit eine Dosiserhöhung die Reduktion der Sensibilisierung verstärkt.

In der pharmakologischen Bedingung (Verum) interessierten die Effekte der Ketaminkonzentration und Reizstärke auf die subjektiven Sensibilisierungskennwerte und die Schmerzschwellen. Darüber hinaus interessierte der dosisabhän-

gige Einfluss von Ketamin auf die Befindlichkeit, die Nebenwirkungen und das Reaktionsvermögen der Probanden (s. K. 6.1.3, S. 148).

Es werden somit beim Vergleich der subjektiven Parameter der Dualen Sensibilisierung ohne Ketamin versus der subjektiven Parameter der Dualen Sensibilisierungsprozedur unter Ketamingabe signifikante Unterschiede der Schmerzverarbeitung bei Gesunden erwartet. Damit verbunden ist die Annahme, dass die Sensibilisierung von Probanden, die Ketamin verabreicht bekamen (Verum), reduziert ist im Vergleich zu den Probanden, die über alle drei Durchläufe hinweg sterile Kochsalzlösung verabreicht bekamen (Placebo).

6.1 Spezielle Methodik

6.1.1 Stichproben

Die Stichprobe gesunder Probanden wurde über Aushänge am Otto-Selz-Institut Mannheim rekrutiert. Die Stichprobe setzte sich hauptsächlich aus Studenten der Universität Mannheim zusammen. Insgesamt wurden siebenundzwanzig Probanden in die Stichprobe aufgenommen. Fünfzehn Probanden der Stichprobe wurde in die Gruppe „Verum“ aufgenommen, zwölf Probanden in die Gruppe „Placebo“. Die Zuteilung der Probanden auf die jeweiligen Gruppen erfolgte ohne Wissen der Probanden. Die Probanden wurden unter der Prämisse rekrutiert, dass sie an einer pharmakologischen Studie teilnehmen werden. Einschlusskriterien waren freiwillige Teilnahme und Fehlen einer chronischen Schmerzerkrankung.

Tabelle 6.1: Stichprobenverteilung auf die Gruppen der Pharmakologischen Studie

Gruppe	N
<i>Verum</i>	15
<i>Placebo</i>	12

Ausschlusskriterien für beide Untersuchungsgruppen stellten Medikationen dar, die das Bewusstsein trüben können bzw. dämpfend wirken (Neuroleptika, Opiate) sowie Substanzen, die NMDA-aktiv sind. Darüberhinaus wurden Patienten mit schwerer koronarer Herzerkrankung, manifesten Psychosen und nicht kontrolliertem Hypertonus ausgeschlossen. Ein Verdacht auf Suchtproblematik (Alkohol- und Medikamentenabhängigkeit) war ebenfalls Ausschlusskriterium. Weiterhin wurden Personen ausgeschlossen, die nach den Normdaten der psychophysikalischen Schwellenmessungen (Erhebung der phasischen Schmerzschwelle PTlim; s. K. 3.3.1, S. 87) oder explizit durch Erkrankung (Neuropathien) eine veränderte Sensibilität der Temperaturempfindung aufweisen.

Alle Probanden nahmen freiwillig an der Studie teil und wurden über die Ziele, Risiken und den möglichen Nutzen der Untersuchung in vollem Umfang in mündlicher und schriftlicher Form aufgeklärt. (Patienteninformation im Anhang). Die Einwilligung der Probanden erfolgte schriftlich (Einwilligungserklärung im Anhang). Die Studie wurde durch eine lokale Ethikkommission positiv begutachtet (s. Anhang) und entsprach den Richtlinien der revidierten Deklaration von Helsinki.

6.1.2 Apparatur

Die in dieser Studie verwendete Apparatur wird ausführlich im Rahmen der Allgemeinen Methodik (s. K. 3, S. 70) im Kapitel 3.2.1 „Reizgerät Laborstudien (PATH-Tester)“ (s. S. 72) beschrieben. Im Unterkapitel 3.2.1.1 (s.S. 76) findet sich die ausführliche Beschreibung der in dieser Studie verwendeten Schätzskalen.

6.1.3 Design der Pharmakologie der Schmerz-sensibilisierung bei Gesunden

In der Studie zur Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden wurde die Beeinflussung der Sensibilisierung bei Gesunden durch die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin in Abhängigkeit zur Konzentration untersucht. Hierzu wurde ausschließlich die Duale Sensibilisierungsprozedur verwendet. Diese Prozedur wurde insgesamt drei Mal durchgeführt.

Die Gesamtstichprobe von siebenundzwanzig gesunden Probanden wurde in zwei Gruppen unterteilt. Die eine Gruppe erhielt während der dreimaligen Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur jeweils eine erhöhte Ketaminkonzentration intravenös verabreicht. (**1. Durchgang:** 0 ng/ml Blut; **2. Durchgang:** 30 ng/ml Blut; **3. Durchgang:** 50 ng/ml Blut). Diese Gruppe wird im Folgenden mit „Verum-Gruppe“ bezeichnet. Die zweite Gruppe erhielt während der dreimaligen Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur jeweils ausschließlich sterile Kochsalzlösung. Diese Gruppe wird im Folgenden mit „Placebo-Gruppe“ bezeichnet.

Bei der Studie zur Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden handelt es sich um eine Einfach-Blind-Studie. Die Teilnehmer beider Gruppen waren nicht darüber informiert, ob sie Ketamin oder Placebo verabreicht bekommen. Sie wurden alle gleich instruiert, so dass alle davon ausgingen, ein Medikament namens Ketamin verabreicht zu bekommen. Eine genaue Beschreibung der Wirkweise des Medikamentes erhielten die Probanden vor Beginn der eigentlichen Untersuchung (Instruktion siehe Anhang).

Ein Debriefing nach Abschluss der Erhebungen folgte. Ein direkt nach der Untersuchung vorgenommenes Debriefing wurde nicht vorgenommen, da sich teilweise die Teilnehmer und Teilnehmerinnen untereinander kannten und davon ausgegangen werden musste, dass die nachfolgenden Probanden informiert werden könnten, ob sie tatsächlich ein Medikament verabreicht bekommen werden oder nicht.

Bei beiden Gruppen wurde die Kontrollvariable phasische Schmerzschwelle (PTlim) (s. K. 3.3.1, S. 84) vor Beginn der eigentlichen Untersuchung mit Hilfe des PATH-Testers erhoben.

Die folgende Tabelle enthält das Dosierungsschema der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden:

Tabelle 6.2: *Dosierungsschema in der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden*

Testzeitpunkt	Verum N= 15	Placebo N= 13
T 1 Dosierung Ketamin	0 ng/ml	0 ng/ml
T 2 Dosierung Ketamin	30 ng/ml	0 ng/ml
T 3 Dosierung Ketamin	50 ng/ml	0 ng/ml

In der pharmakologischen Studie wurden zu den bereits unter dem Design der Studie I beschriebenen Dualen Sensibilisierungsprozedur (s. K. 3.3.2, S. 85) weitere abhängige Variablen hinzugefügt. Hierbei handelt es sich um die subjektive Einschätzung der Schmerzqualität mittels der Schmerzempfindungsskala SES (s. K. 6.4.4.1, S. 215), der Erhebung der subjektiven Befindlichkeit und subjektiv wahrgenommenen Nebenwirkungen (s. K. 6.4.5, S. 220) sowie einer Überprüfung des Reaktionsvermögens der Probanden mittels eines Reaktionstests (s. K. 6.4.5.3, S. 224). Als Kontrollvariable wurden die physischen Schmerzschwellen erhoben (s. K. 3.3.1, S. 84). Als Moderatorvariablen wurden die Ängstlichkeit und Depressivität der Probanden mittels Fragebogen zu Beginn der Untersuchung erfasst (s. K. 3.4, S. 95).

Tabelle 6.3: *Design Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden:*
N= 27; Verum= 15; Placebo= 13

UV	AV	Moderator- variablen	Kontroll- variable
Reizstärke	PTadj PTton	Ängstlichkeit Depressivität	PTlim
Ketamin- konzentration	ΔE ΔT VAS Gesamtschmerzhaftigkeit		
Gruppe	SES Subjektive Befindlichkeit Nebenwirkungen Reaktionszeit		

Erläuterungen: **UV:** Unabhängige Variablen; **AV:** Abhängige Variablen;

In der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden interessierten über den Einfluss der unabhängigen Variablen auf die abhängigen Variablen die Interaktionseffekte zwischen der Gruppenzugehörigkeit, der Ketaminkonzentration und der Reizstärke.

6.1.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden erfolgte mit der Mixed-Model-Analyse (MMA; Verbeke & Molenberghs, 1997). Mit Hilfe dieser Analyse wurde überprüft, ob kausale Zusammenhänge der Faktoren Reizstärke, Ketaminkonzentration und Zugehörigkeit zu einer Gruppe auf die Sensibilisierungskennwerte der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE) und dem Maß zur Herstellung einer zuvor im Merkindervall eingprägten Reiztemperatur (ΔT) sowie auf die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit einen Einfluss haben. Die Überprüfung wurde mit der SAS-Prozedur MIXED und der Option Repeated durchgeführt. Die Mixed-Model-Analyse wurde sowohl zur Berechnung der Haupteffekte (s.o.) als auch der Interaktionseffekte verwendet. Hierbei wurden die Interaktionseffekte zwischen der Gruppenzugehörigkeit der Probanden, der Ketaminkonzentration (Durchgang 1-3) und der Reizstärke überprüft. Die Berechnung des Haupteffektes der Reizstärke auf die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Mixed-Model. Die Berechnung sämtlicher Haupt- und Interaktionseffekte erfolgte somit unter Anwendung des Mixed-Model.

Um einen Vergleich zwischen den erwarteten und den tatsächlichen Werten vornehmen zu können, erfolgte eine Berechnung der linearen Trendkontraste. Es wurde hierbei die Differenz in der Steilheit (slope) der erwarteten Kurven ermittelt.

Es ist davon auszugehen, dass die Schmerzschwellen der Probanden, die bei jedem Durchgang neu erhoben wurden, miteinander korrelieren (Möltner, 1993). Erst durch die Einbeziehung der drei Schwellen als Kovariate, die je Durchgang unterschiedlich sind, aber miteinander in Beziehung stehen, wie dies im Mixed-Model vorgenommen wurde, kann gewährleistet werden, dass keine wichtigen Effekte überlagert werden.

Von Beginn der Untersuchung an bestand die Hypothese, dass die individuellen Schmerzschwellen einen Einfluss auf die subjektiven Sensibilisierungsparameter haben könnten. Es ist zu erwarten, dass ein beliebiges Δx bei einer niedrigen Schmerzschwelle anders ausfallen wird als ein beliebiges Δy bei einer hohen Schmerzschwelle. Die psychophysikalischen Schmerzschwellen müssen

somit bei der Betrachtung der Sensibilisierungskennwerte mitberücksichtigt werden. Mit den herkömmlichen statistischen Verfahren ließen sich die individuellen Schmerzschwellen jedoch nicht einbeziehen, da bei jedem Durchgang die individuelle Schmerzschwelle neu bestimmt wurde und somit insgesamt drei Schmerzschwellen erhoben wurden. Für die Berechnung der mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung ist jedoch nur eine Kovariate zulässig. Hiermit könnte nicht überprüft werden, ob die Unterschiede der Sensibilisierungsparameter in den drei Durchgängen nur ein „globaler Effekt“ der Schwellentemperatur sind.

Aufgrund der verwendeten Skalen und den Erfahrungen früherer Studien ist bei der statistischen Auswertung der Studie „Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden“ davon ausgegangen worden, dass die Verteilungsannahmen parametrischer Verfahren sehr wahrscheinlich nicht gegeben sind, weshalb non-parametrische Analysen des Messwiederholungsdesigns verwendet wurden. Es wurden zum einen die Sensibilisierungsparameter und die Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe unter den verschiedenen Ketaminkonzentrationen verglichen und zum anderen wurden die Sensibilisierungsparameter der Verum-Gruppe mit denen der Placebo-Gruppe in den jeweiligen Durchgängen verglichen.

Auswertung weiterer Variablen:

Bei der Überprüfung eines dosisabhängigen Einflusses des NMDA-Antagonisten Ketamin auf das Reaktionsvermögen der Probanden in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit wurde der Mann & Whitney -U-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Das Signifikanzniveau wurde auf 5% festgelegt. Ebenso wurde ein statistischer Vergleich der Moderatorvariablen Ängstlichkeit und Depressivität in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration und Gruppenzugehörigkeit mittels des U-Tests durchgeführt. Bei der Überprüfung des dosisabhängigen Einflusses von Ketamin auf die Befindlichkeit der Probanden wurde ein Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Bei dieser Variablen wurde auf einen Intergruppenvergleich verzichtet, da vor allem Veränderungen der Befindlichkeit unter verschiedenen Ketamindosierungen interessierten.

Bei der Auswertung der Werte aus der Schmerzempfindungsskala (SES) wurde eine MANOVA für unabhängige Stichproben mit Messwiederholung berechnet. Bei der Auswertung der Reaktionszeiten in der Pharmakologischen Studie dienten die Mittelwerte als Grundlage aller weiteren Berechnungen. Zur Überprüfung signifikanter Effekte wurde der U-Test gerechnet. Für die subjektiven Sensibilisierungskennwerte wurden Regressionsanalysen berechnet.

6.1.5 Kinetikberechnung

Ketamin wurde mit Hilfe eines programmierbaren Infusionssystems verabreicht. Dieses System beinhaltete eine Computerverbindung zu einer Infusionspumpe (Harvard 22- Apparatus, South Natick, MA, USA) mit einer seriellen Schnittstelle.

Die pharmakokinetischen Variablen wurden in das Programm Stanpump programmiert. Hierzu musste der Body-Mass-Index jedes Probanden eingegeben werden, der sich aus dessen Größe und Gewicht berechnen ließ.

Die Software Stanpump ermöglicht die Aufrechterhaltung einer konstanten Blutplasmakonzentration während der Reizung. Das folgende Schaubild enthält einen solchen Verlauf während des 2. und 3. Durchganges der Untersuchung.

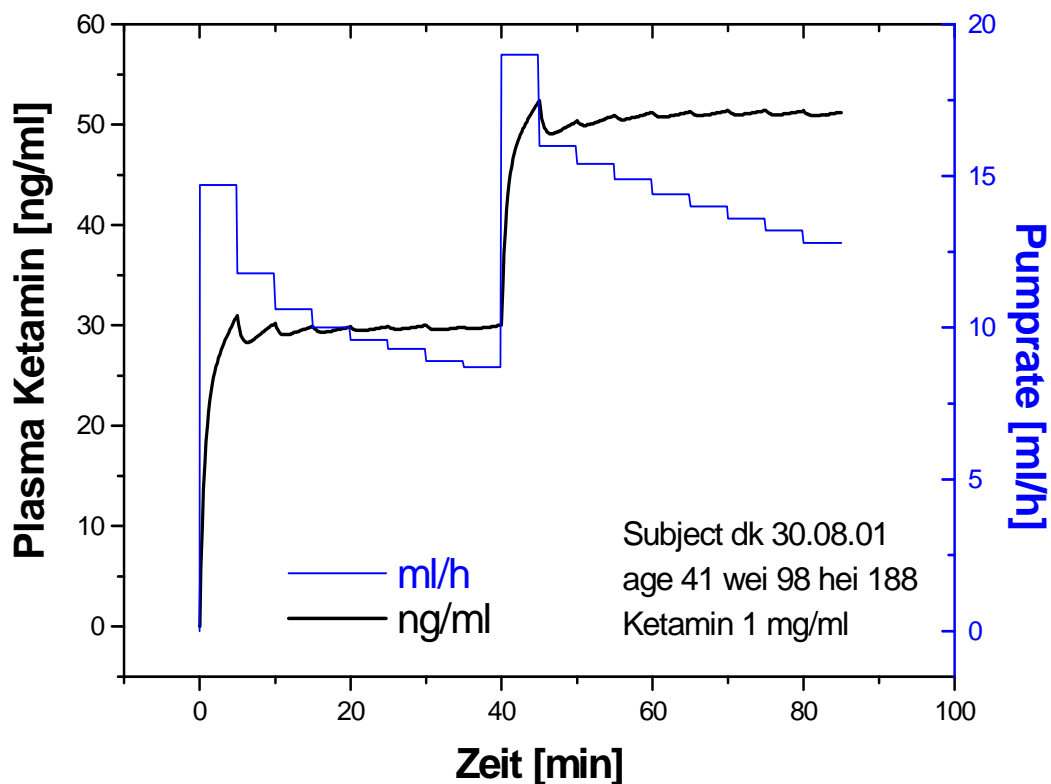


Abb. 6.1: Die Blutplasmakonzentration am Beispiel eines Probanden **Erläuterungen:** Die Blutplasmakonzentration (schwarz) in mg/ml und der Pumprate der Stanpump in ml/h (blau) eines 41-jährigen Probanden, der 98 Kilo schwer und 1,88m groß war. Die Darstellung beginnt mit dem 2. Durchgang, also der Verabreichung von 30 ng/ml Ketamin und bildet sowohl den Verlauf der Ketaminkonzentration im 2. Durchgang als auch nach der Erhöhung der Ketaminkonzentration auf 50 ng/ml im 3. Durchgang ab (Quelle: internes Dokument, 2001).

Die Blutproben wurden nach der Untersuchung in das Institut für Rechtsmedizin der Universität Heidelberg gegeben, um die tatsächliche Konzentration von Ketamin im Blut zu bestimmen. Diese Vorgehensweise ist neu, da in den bisherigen Studien keine Kontrolle des tatsächlichen Ketaminblutplasmaspiegels vorgenommen wurde. Die nachfolgende Abbildung zeigt den durchschnittlichen Blutplasmaspiegel der Probanden der Verum-Gruppe.

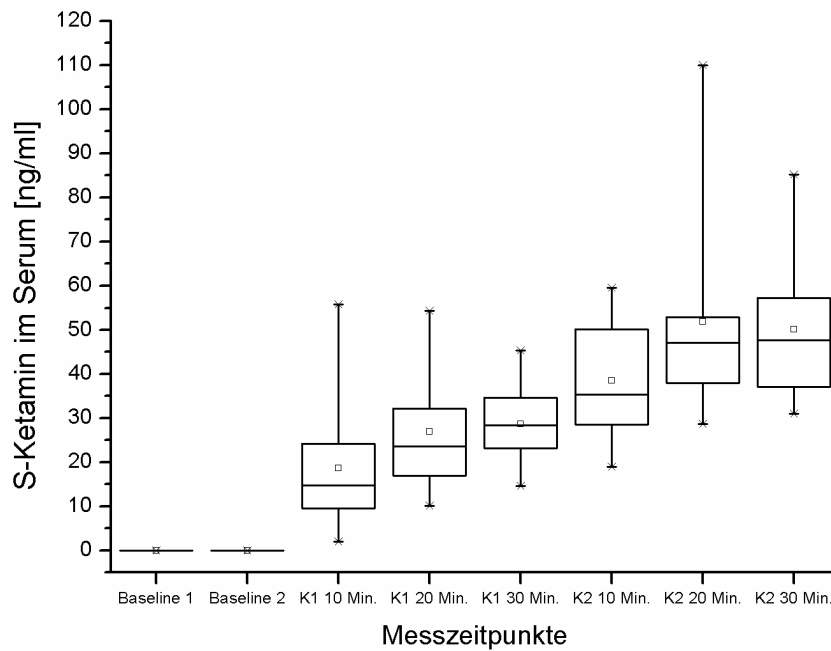


Abb. 6.2: Blutplasmaspiegel der Probanden der Verum-Gruppe zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Quelle: internes Dokument, 2001).

Es zeigt sich deutlich die Varianz der Blutplasmawerte der Probanden zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

6.1.6 Ketaminapplikation

Die Dosierung des NMDA-Antagonisten Ketamin errechnete sich in ng/ml Blutplasmakonzentration in Abhängigkeit von Größe und Gewicht des Probanden.

Die Applikation des NMDA-Antagonisten Ketamin erfolgte mittels eines intravenösen Zuganges an der dominanten Hand. Über einen Perfusor, der zeitlich entsprechend dem Untersuchungsablauf programmiert wurde, konnte die genau benötigte Ketaminkonzentration verabreicht werden. Es wurde eine jeweils zehnminütige Pause zwischen den drei Ketaminkonzentrationsbedingungen eingelegt, um das Erreichen der gewünschten Blutplasmakonzentration zu gewährleisten.

Die genau benötigte Ketaminkonzentration wurde zuvor mittels Kinetikberechnungen aus dem Body-Mass-Index (BDI) jedes einzelnen Probanden ermittelt (s. K. 6.1.5, S. 154). Zu dieser Berechnung wurden das Alter, die Größe und das Gewicht der Probanden benötigt, da Möltner et al. (1993) feststellten, dass ein Einfluss des Alters und des Gewichts einer Person auf dessen individuelle Schmerzschwellen besteht.

Zur Kontrolle des Blutplasmaspiegels wurde den Probanden mittels eines zweiten venösen Zugangs in 10-Minuten-Abständen Blut entnommen. Dieses Blut wurde in ein medizinisches Labor geschickt, in dem schließlich die genaue Ketaminkonzentration jeder Blutprobe bestimmt wurde. Das folgende Schaubild enthält ein zeitliches Ablaufschema der Pharmakologischen Studie der Schmerzsensibilisierung.

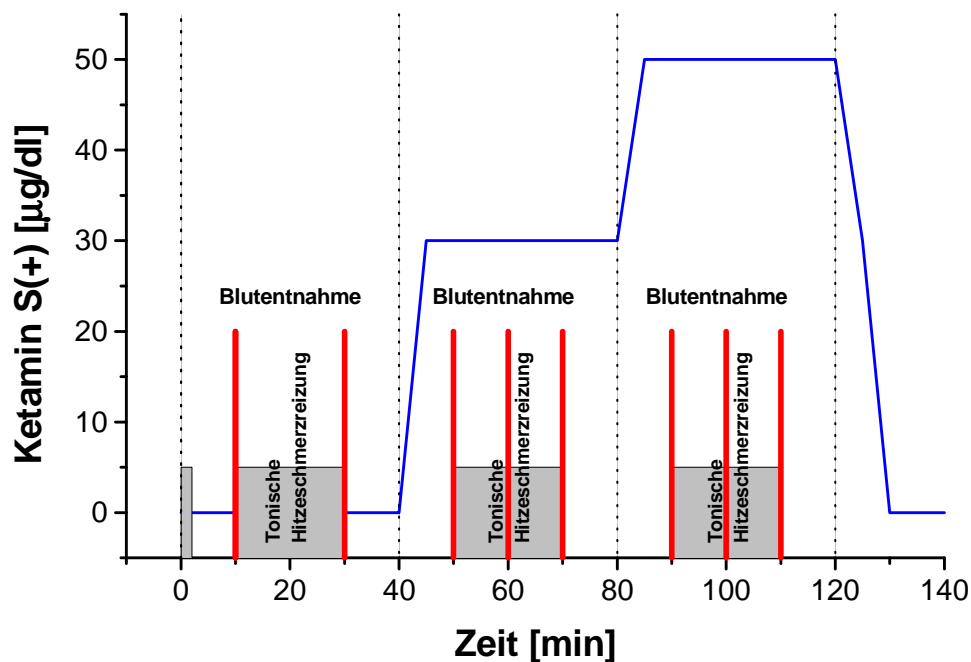


Abb. 6.3: Ablaufschema der pharmakologischen Studie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden (in Anlehnung an Kleinböhl, 1999) **Erläuterungen:** Die **grau schraffierten Flächen** markieren die Hitzeschmerzreizung mittels der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Die erste Durchführung erfolgte ohne Ketaminverabreichung. Die **blaue Linie** symbolisiert die jeweilige Ketaminkonzentration in ng/ml. Die **roten Balken** kennzeichnen den Zeitpunkt der Blutentnahmen.

6.2 Erfassung pharmakologischer Effekte

In diesem Kapitel werden die Verfahren vorgestellt, die in der Studie zur pharmakologischen Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden neben den psychophysikalischen Messparametern der Dualen Sensibilisierungsprozedur als abhängige Variablen in die Untersuchung eingingen. Hierbei handelt es sich um die Schmerzempfindungsskala SES, die Erfassung der Befindlichkeit und Nebenwirkungen und der Erfassung des Reaktionsvermögens der Probanden.

6.2.1 Die Schmerzempfindungsskala (SES)

Die Schmerzempfindungsskala (SES) (Geissner & Schulte, 1998) wurde in dieser Studie eingesetzt, um die Schmerzqualität und deren Veränderung unter verschiedenen Ketaminkonzentrationen zu erfassen. Die SES stellt eine mehrdimensionale Skala zur Erfassung der Schmerzempfindung dar.

Da für den sinnvollen Gebrauch dieses Instrumentes das tatsächliche Vorhandensein von Schmerz erforderlich ist, wurde der Proband instruiert, die Items in Bezug auf den für ihn am schmerzhaftesten wahrgenommenen Reiz zu beantworten.

Die SES wurde von den Probanden nach Beendigung der Dualen Sensibilisierungsprozedur in Durchgang 1 (trial1: 0 ng/ml Ketaminkonzentration bei beiden Gruppen) und nach Beendigung der Dualen Sensibilisierungsprozedur in Durchgang 3 (trial 3: 50 ng/ml Ketaminkonzentration bei der Verum-Gruppe; 0 ng/ml bei der Placebo-Gruppe) ausgefüllt.

Die Schmerzempfindungsskala setzt sich aus insgesamt 24 Items auf einer 4-stufigen Skala zusammen. Der Proband schätzte für jedes Item ein, ob es der Stufe 4 „trifft genau zu“, der Stufe 3 „trifft weitgehend zu“, der Stufe 2 „trifft wenig zu“ oder der Stufe 1 „trifft nicht zu“ entsprach.

Die ersten 14 Items erfassen die affektive Komponente des Schmerzes (z.B. „Ich empfinde meine Schmerzen als erschöpfend“). Die restlichen 10 Items erfassen die sensorische Komponente des Schmerzes (z.B. „Ich empfinde meine Schmerzen als brennend“).

Die Rohwerte des affektiven Schmerzes bildeten einen Summenscore für affektiven Schmerz, die Rohwerte des sensorischen Schmerzes bildeten einen Summenscore für sensorische Schmerzen.

Der Range der SES für die affektive Komponente des Schmerzes beträgt Minimum 14 und Maximum 56 und für die sensorische Komponente des Schmerzes Minimum 10 und Maximum 40. Das folgende Schaubild zeigt einen Probanden beim Ausfüllen der SES.

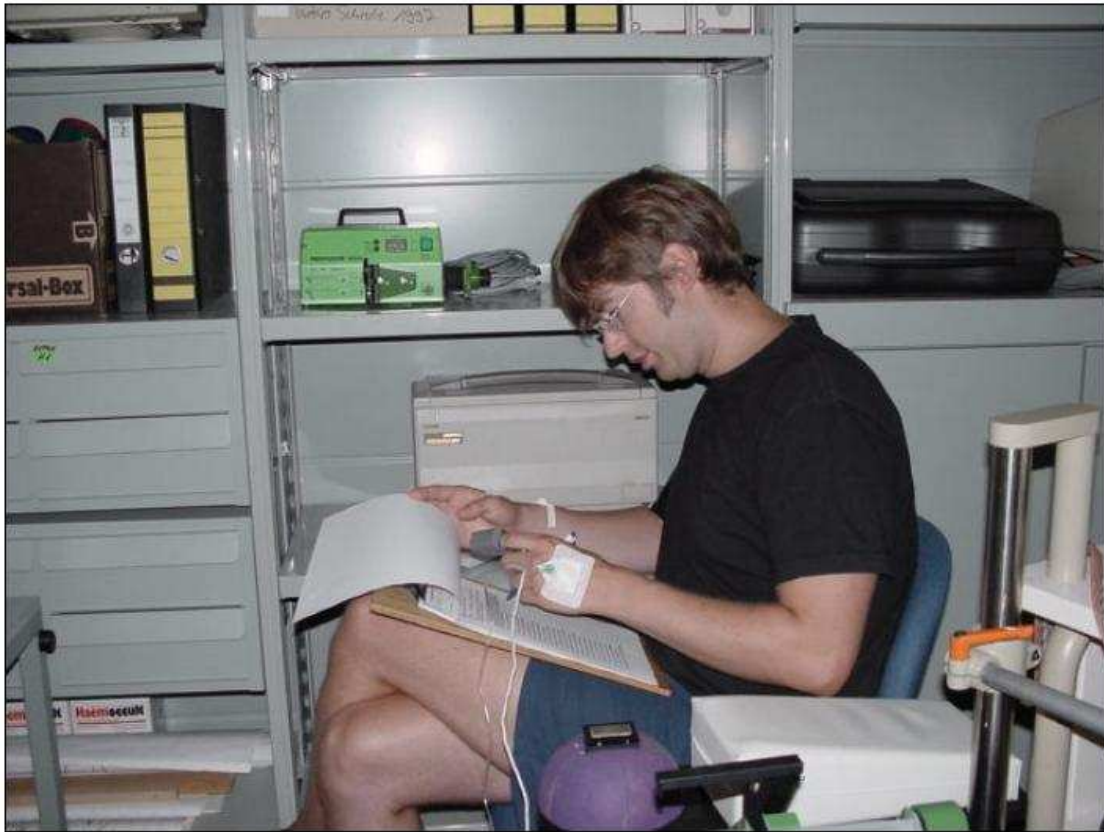


Abb. 6.4 *Proband beim Ausfüllen der SES nach Durchlauf der Dualen Sensibilisierungsprozedur.*

6.2.2 Subjektive Befindlichkeit

Die subjektive Befindlichkeit der Probanden während der Untersuchung wurde mit Hilfe der Visuellen Analogskala „Fühlen“ direkt nach jedem Durchgang der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfasst (insgesamt drei mal).

Die VAS Fühlen setzte sich aus zwei visuellen Analogskalen zusammen, die mit Fühlen 1 und Fühlen 2 bezeichnet wurden.

Die Dimension Fühlen 1 erfasste die Aufregung des Probanden und bewegte sich zwischen den Polen sehr ruhig (0) und sehr aufgeregt (100).

Die Skala bestand aus einem 10 cm langen Strich, der an den Enden durch einen vertikalen Balken mit der Bezeichnung der Pole begrenzt wurde. Der Proband schätzte das Ausmaß seiner Aufregung auf dieser Skala ein, ohne dass er einen Anhaltspunkt der jeweiligen Wertepunkte hatte.

Die Auswertung erfolgte durch Ausmessen der Strecke vom Nullpunkt der Skala bis zum jeweiligen individuellen Strich des Probanden. Die Zentimeter wurden zur Auswertung in Millimeter umgerechnet, so dass z.B. ein Strich bei 2,5 cm auf der VAS-Skala mit einem Wert von 25 kodiert wurde.

Die Dimension Fühlen 2 erfasste das Befinden des Probanden und bewegte sich zwischen den Polen sehr gut (0) und sehr schlecht (100). Die Auswertung erfolgte analog zu der Skala Fühlen 1.

6.2.3 VAS Nebenwirkungen

Da die Studie zur pharmakologischen Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden unter dem Gesichtspunkt einer späteren Anwendung im klinischen Bereich bei chronisch schmerzkranken Patienten durchgeführt wurde, erschien es wichtig, die Nebenwirkungen des NMDA-Antagonisten Ketamin in Abhängigkeit zur Dosierung zu erheben. Die Nebenwirkungen wurden mittels einer Visuellen Analogskala „Nebenwirkungen“ erfasst.

Die VAS Nebenwirkungen erfragte Träume und Halluzinationen und befand sich auf demselben Erhebungsbogen wie die VAS Fühlen.

Die Skala zur Erfassung von Träumen wurde begrenzt von den Polen 0 = keine Träume und 100 = andauernde Träume. Die Skala des Empfindens der Träume reichte von 0 = sehr angenehme Träume bis 100 = sehr unangenehme Träume und die Skala der Halluzinationen reichte von 0 = keine Halluzinationen bis 100 = viele Halluzinationen.

Die Auswertung erfolgte analog der Auswertung der VAS Befindlichkeit (s. K. 6.2.2, S. 160).

6.2.4 Reaktionszeit

Ebenfalls unter dem Gesichtspunkt einer Anwendung im klinischen Bereich erschien es wichtig, Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens der Probanden unter den variierenden Ketamindosierungen zu erfassen.

Sowohl unter der Verum- als auch der Placebobedingung wurde nach jedem Durchgang ein Reaktionszeittest vorgenommen. Die Probanden erhielten die Aufgabe, auf einem Laptop dort erzeugte Töne so schnell wie möglich mit der Leertaste abubrechen. Die Töne kamen in randomisierten, unterschiedlich langen Zeitintervallen. Jeder Durchgang enthielt insgesamt 10 Töne.

Die Reaktionszeiten der Probanden wurden in ms erfasst.



Abb. 6.5: *Proband bei der Durchführung des Reaktionszeittests am Laptop*

6.3 Untersuchungsablauf

Die Orte der klinischen Prüfung einer pharmakologischen Beeinflussung der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden waren das Otto-Selz-Institut der Universität Mannheim und die Schmerzambulanz des Klinikums Mannheim der Universität Mannheim. Die Stichproben der freiwilligen gesunden Probanden wurden entsprechend dem Studiendesign untersucht (s. K. 3.5, S. 98).

Nach Begrüßung des Probanden wurde dieser in einem Vorgespräch ausführlich über die Studie informiert. Die Abklärung medizinischer Sachverhalte (Medikamenteneinnahme, Risikofaktoren, Ausschlusskriterien) erfolgte über einen anwesenden Arzt. Nachdem offene Fragen geklärt waren und die Teilnahme an der Studie gewünscht wurde, wurde die Einverständniserklärung unterzeichnet (s. Anhang). Ebenfalls vor Beginn der Untersuchung wurden den Probanden die Fragebögen zur Ängstlichkeit (STAI X2) und zur Depressivität (ADS) vorgelegt (s. Kap. 3.4, S. 98).

Nach der Aufklärung des Probanden und nach Ausfüllen der Fragebögen wurden dem Probanden zwei intravenöse Zugänge an beiden Armbeugen durch einen ständig anwesenden Arzt gelegt.

Ein Zugang diente der Ketamininfiltration, der zweite Zugang wurde zur wiederholten Blutentnahme verwendet.



Abb. 6.6: Proband mit intravenösen Zugängen bei der Ausführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Rechts im Bild befindet sich der Steuerrechner für den Versuchsleiter.

Nachdem der Proband auf dem Untersuchungsstuhl Platz genommen hatte, legte er seine nicht dominante Hand mit dem Thenar auf die Kontaktthermode. Mit der anderen Hand bediente er das Handschaltpult (s. K. 3.2.1, S. 72). Der Proband wurde angehalten, seine Hand während der Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur nicht vom Handschaltpult zu heben oder zu bewegen.

In Augenhöhe des Probanden befand sich der Monitor, über den im Laufe der Untersuchung die Skala zur Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach tonischer Reizung (ΔE) sowie die Skala zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (VAS) dargeboten wurden (s. K. 3.2.1.1, S. 76).

Dem Probanden wurde nun die Instruktion zur Erhebung der phasischen Schmerzschwellen gegeben (s. Anhang).

Nach Erhebung der phasischen Schmerzschwellen (s. K. 3.3.1, S. 84) wurde zu Beginn der Untersuchung zur Dualen Sensibilisierung dem Probanden die komplette Instruktion der Dualen Sensibilisierungsprozedur durch den Versuchsleiter gegeben. Aufgrund der recht umfangreichen Instruktion wurden dem

Probanden während der gesamten Untersuchung begleitend zu den einzelnen Aufgaben, die dieser gerade vornehmen sollte, Kurzinstruktionen gegeben.

Zu Beginn der Dualen Sensibilisierungsprozedur wurden die individuellen Schmerzschwellen (PTadj) jedes Probanden erhoben. Nachdem die Festreize mittels des Computers in Abhängigkeit von der individuellen Schmerzschwelle des Probanden errechnet waren, folgte die tonische Hitzeschmerzreizung mit insgesamt neun Festreizen (s. K. 3.3.2, S. 85). Nach jedem Festreiz erfolgte die subjektive Einschätzung der Probanden, ob die Temperatur am gereizten Thernar sich verändert hatte (ΔE). Anschließend versuchte der Proband, die zuvor im Merckintervall eingeprägte Temperatur mittels Handschaltpult wiederherzustellen (ΔT) und schätzte die Gesamtschmerzhaftigkeit mittels VAS ein.

Danach erhielt der Proband zur Einschätzung seines Befindens und der eventuell mit der Medikation in Zusammenhang stehenden Nebenwirkungen die VAS Befinden und Nebenwirkungen. Nach Einschätzen seiner Befindlichkeit und der Nebenwirkungen (s. K. 6.4.5, S. 220) wurde der Proband gebeten, die SES (Schmerzempfindungsskala) auszufüllen (s. K. 6.4.4.1, S. 215). Seine Einschätzungen sollten sich hierbei nur auf den am schmerzhaftesten erinnerten Reiz beziehen. Danach führte der Proband einen kurzen Reaktionstest an einem Laptop aus, bei dem er akustische Signale in unterschiedlichen Intervallfolgen so schnell wie möglich per Tastendruck beenden sollte.

Danach erfolgte in der Verum-Gruppe intravenös die erste Ketaminapplikation auf 30 ng/ml. Die Placebo-Gruppe erhielt ebenfalls intravenös sterile Kochsalzlösung.

Die Infiltrationsdauer in der Verum-Gruppe betrug 10 Minuten.

Nach Applikation der ersten Ketamindosis von 30 ng/ml erfolgte anschließend alle 10 Minuten eine Blutentnahme. Das genaue Einhalten des Zeitintervalles wurde durch die Verwendung einer Zeitschaltuhr garantiert.

Um während der Untersuchung die Vitalparameter des Probanden zu kontrollieren, erfolgte ebenfalls zehnmütig eine Überprüfung des Blutdruckes und mit Hilfe eines Clips am Ohr läppchen des Probanden die Überwachung der Sauerstoffsättigung im Blut.

Nach der 10-minütigen Pause zur Infiltration der ersten Dosis Ketamin wurden erneut die phasischen Schmerzschwellen des Probanden erhoben und der

Proband wurde ein zweites Mal mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur am PATH-Tester untersucht. Danach schätzte er mit Hilfe der VAS seine Befindlichkeit und Nebenwirkungen ein und machte den Reaktionstest am Laptop.

Beim zweiten Durchgang entfiel das Ausfüllen der Schmerzempfindungsskala (SES). Die SES wurde dem Probanden nur im ersten Durchgang (0 ng/ml) und im dritten Durchgang mit der höchsten Ketaminkonzentration (50 ng/ml) vorgelegt. Auch in der Placebogruppe wurde die SES nur nach dem ersten und dem letzten Durchgang ausgefüllt.

Während der nachfolgenden 10-minütigen Pause wurde unter der Verum-Bedingung die Ketaminkonzentration mittels Perfusor auf 50 ng/ml erhöht. Die Probanden der Placebo-Gruppe erhielten über den Perfusor sterile Kochsalzlösung.

Danach folgte das gleiche Procedere entsprechend den Durchgängen 1 (0 ng/ml-Konzentration/Verum und Placebo) und 2 (30 ng/ml-Konzentration/Verum und 0 ng/ml Ketaminkonzentration/Placebo).

Der Ablauf der Untersuchungen in der Placebo-Gruppe entsprach dem der Verum-Gruppe, jedoch wurde auf die 10-minütige Pause zur Blutplasmaerhöhung verzichtet. Eine Übernahme der Pausen zwischen den drei Untersuchungszeitpunkten bei der dreimaligen Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur schien für die Placebo-Gruppe nicht erforderlich zu sein, da die Probanden der Placebo-Gruppe weder Kenntnisse darüber hatten, ob sie tatsächlich Ketamin verabreicht bekamen, noch über den zeitlichen Ablauf der Verum-Gruppe informiert waren.

Alle anderen Parameter der Untersuchungen in der Placebo-Gruppe wurden im Vergleich zur Verum-Gruppe konstant gehalten.

Die Untersuchung folgte einem genauen zeitlichen Schema. Eine Checkliste zur Protokollierung des genauen Zeitpunktes jedes Untersuchungsschrittes wurde für jeden Probanden gesondert angelegt (siehe Anhang).

Nach ca. 2 Stunden wurde die Untersuchung beendet.

Die Teilnahme an der Studie wurde mit insgesamt 40€ vergütet.

Die Ketaminapplikation sowie die genaue Dosierung des Pharmazeutikums erfolgte durch einen ständig anwesenden Arzt.

Die folgende schematische Darstellung liefert nochmals einen Überblick über den genauen zeitlichen Ablauf der pharmakologischen Untersuchung.

Tabelle 6.4: *Tabellarische Darstellung des Untersuchungsablaufes der Studie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden*

Bedingung: 0 ng/ml –Ketaminkonzentration/V und P:

Prozedur	PTadj	Duale S.	VAS Bef./Neben.	SES	Reaktions- test
Zeit	5 Min.	20 Min.	2 Min.	5 Min.	5 Min.

10 Minuten Pause (Infiltrationsdauer auf 30 ng/ml) (Pause entfiel in der Placebo-Gruppe)

Bedingung: 30 ng/ml-Ketaminkonzentration/V; 0 ng/ml K./P:

Prozedur	PTadj	Duale S.	VAS Bef./Neben.	SES	Reaktions- Test
Zeit	5 Min.	20 Min.	2 Min.	-	5 Min.

10 Minuten Pause (Infiltrationsdauer auf 50 ng/ml) (Pause entfiel in der Placebo-Gruppe)

Bedingung: 50 ng/ml-Ketaminkonzentration/V; 0 ng/ml K./P:

Prozedur	PTadj	Duale S.	VAS Bef./Neben.	SES	Reaktions- Test
Zeit	5 Min.	20 Min.	2 Min.	5 Min.	5 Min.

Ende der Untersuchung

6.4 Ergebnisse

6.4.1 Psychophysikalische Kennwerte der Schmerz-sensibilisierung

Die Sensibilisierungskennwerte, die während der Dualen Sensibilisierungsprozedur erfasst wurden, sind die Messparameter, die perzeptive Sensibilisierung widerspiegeln. Es sind somit die Kernpunkte der vorliegenden Studie. Sie stellen die subjektiven Parameter einer Empfindungsveränderung über die Zeit bei tonischer Hitzeschmerzreizung dar. Es handelt sich hierbei um die retrospektiv nach der tonischen Reizung eingeschätzte Empfindungsveränderung (ΔE) und das behaviorale Maß zur Herstellung der zuvor im Merkindervall eingeprägten Temperatur (ΔT).

6.4.1.1 Retrospektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔE

Die Ergebnisse zur subjektiven retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach tonischer Hitzeschmerzreizung (ΔE) der Gruppen Verum und Placebo belegen, dass in der Verum-Gruppe sowohl unter der 30 ng/ml Ketaminkonzentration (Durchgang 2) als auch unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration (Durchgang 3) eine signifikante Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung stattfand.

In der Placebo-Gruppe fand sich eine Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung ausschließlich in Durchgang 2.

Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔE beider Gruppen über die drei Testzeitpunkte hinweg.

Tabelle 6.5: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔE der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration ΔE

	T1	T2	T3
Verum	-		-
	x=0,05; sd=0,39	x=-0,11; sd=0,32	x=-0,12;sd=0,36
Konzentrat.	0 ng/ml	30 ng/ml	50 ng/ml
Placebo	-	-	-
	x=0,02; sd=0,37	x=-0,10; sd=0,30	x=0,01; sd=0,41
Konzentrat.	0 ng/ml	0 ng/ml	0 ng/ml

Verum

Für eine detaillierte Darstellung der Werte wurde eine Abtragung der einzelnen ΔE -Werte der Verum-Gruppe über die neun Festreizstufen in Abhängigkeit zu der Ketaminkonzentration vorgenommen. Die neun Festreizstufen werden bei der folgenden Darstellung in aufsteigender, also nicht in der eigentlich pseudo-randomisierten Form, wie sie dargeboten wurden, dargestellt. Da in der aufsteigenden Form stetig eine Temperaturzunahme von Festreiz zu Festreiz stattfindet, sind die Prozesse von Adaptation und Sensibilisierung in Abhängigkeit zur Reizstärke besser zu veranschaulichen. Es sei nochmals daran erinnert, dass die Festreize 1-3 unterhalb der individuellen Schmerzschwelle liegen, Reiz 4 identisch ist mit der Reizschwelle und die Reize 5-9 oberhalb der individuellen Schmerzschwelle angesiedelt sind (s. K. 3.5, S. 98).

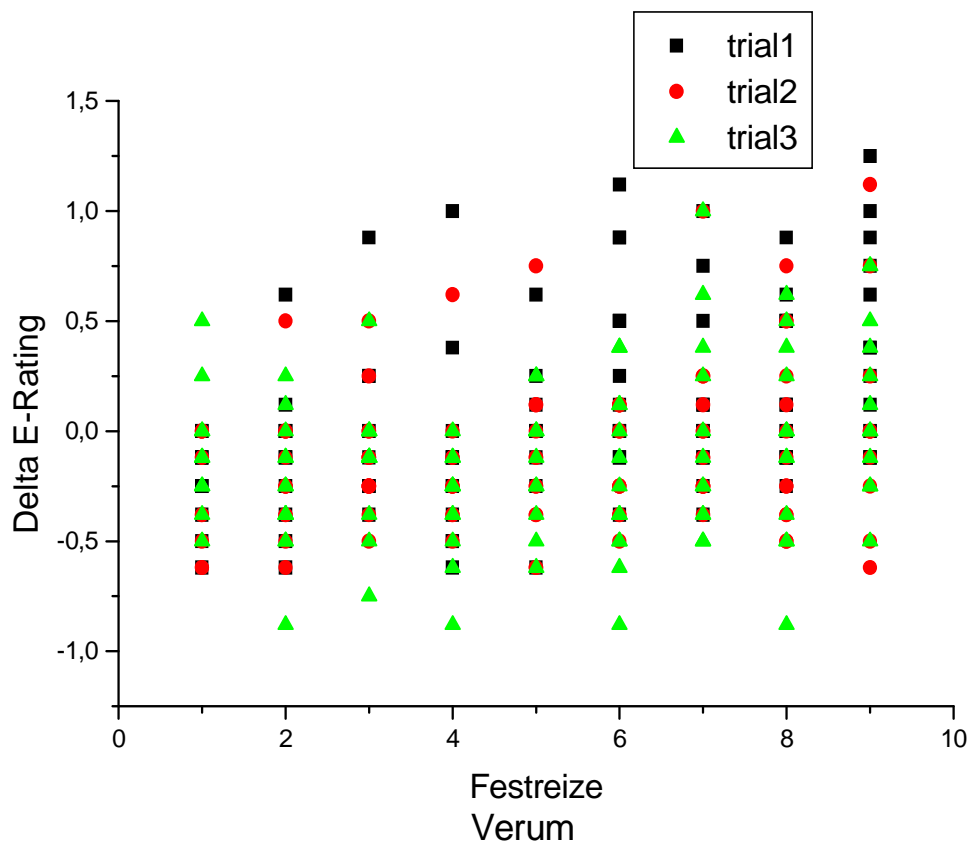


Abb. 6.7: ΔE - Werte der Verum-Gruppe in Abhängigkeit der Festreizstufen und der Ketamin-konzentration.

Mit ansteigender Temperatur wurden in Durchgang 1 (0 ng/ml) die ΔE -Werte positiver, d.h. die Probanden sensibilisierten bei hohen, überschwelligen Temperaturen mehr als bei niedrigen Temperaturen. Es zeigt sich, dass die ΔE -Werte in den Durchgängen 2 und 3 (30 ng/ml und 50 ng/ml) deutlich niedriger ausfielen als in Durchgang 1. Dies bedeutet, dass die Probanden in den Durchgängen 2 und 3 auch bei den überschwelligen Reizen weniger die Empfindung einer Temperaturzunahme hatten. Eine Reduktion einer Empfindungszunahme bei schmerzhafter Reizung findet am deutlichsten unter der 50 ng/ml-Ketaminkonzentrationsbedingung statt.

Die Sensibilisierung oberhalb der Schmerzschwelle bei den schmerzhaften Reizen konnte mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin dosisabhängig reduziert werden.

Die folgenden Schaubilder enthalten die empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE :

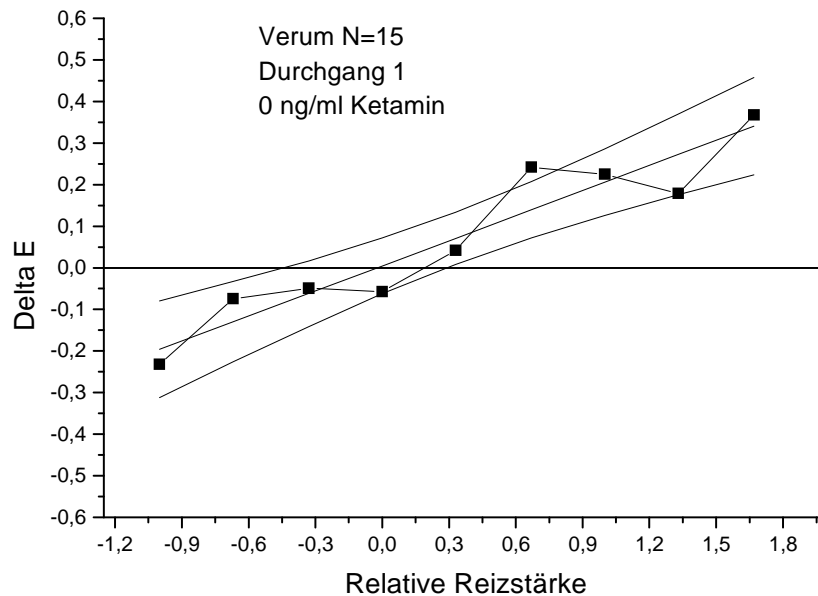


Abb. 6.8: Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen (95%) unter der 0 ng/ml Ketaminkonzentration.

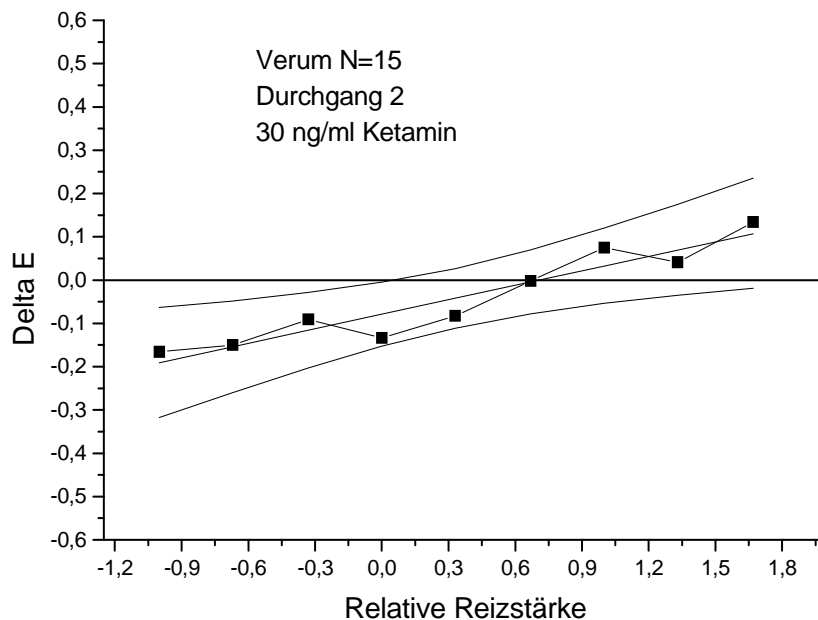


Abb. 6.9: Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen (95%) unter der 30 ng/ml Ketaminkonzentration.

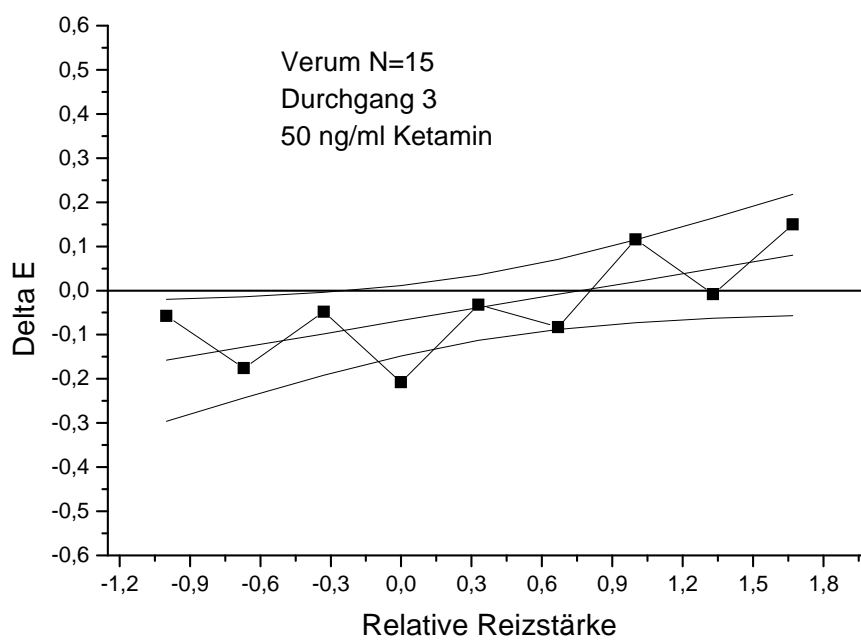


Abb. 6.10: Verlauf des Sensibilisierungskennwertes ΔE der Verum-Gruppe mit Konfidenzintervallen (95%) unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration.

Placebo

Die Ergebnisse zur subjektiven retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach tonischer Hitzeschmerzreizung (ΔE) in der Placebo-Gruppe zeigen, dass eine Reduktion der Sensibilisierung bei den überschwelligen Reizen ausschließlich in Durchgang 2 stattfand.

In Durchgang 3 finden sich vergleichbare Sensibilisierungsmesswerte wie in Durchgang 1. Die Probanden adaptierten in den unterschwelligen und sensibilisierten bei den Reizen oberhalb ihrer Schmerzschwelle.

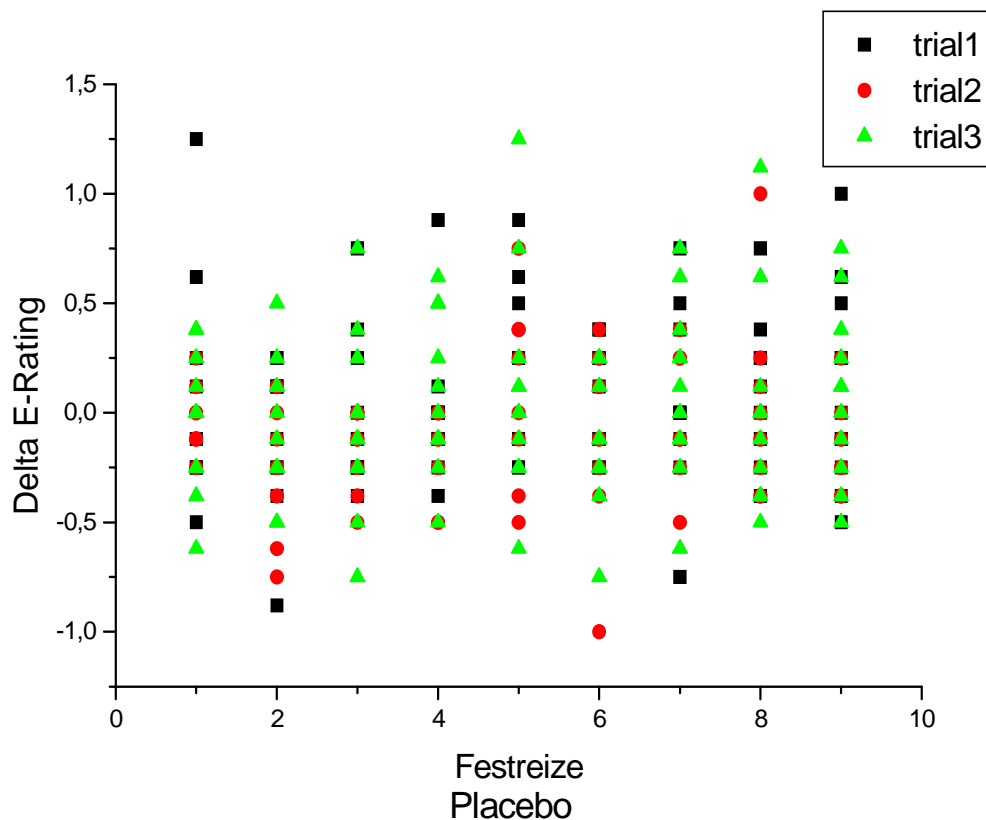


Abb. 6.11: ΔE -Werte in Abhängigkeit der Festreizstufen und der Durchgänge in der Placebo-Gruppe. Die Festreizstufen sind hier in aufsteigender Form, also nicht pseudorandomisiert, wie sie verabreicht wurden, aufgetragen. **Erläuterungen:** trial: Bezeichnung für Durchgang

In den nachfolgenden Abbildungen werden die empirischen Daten des Sensibilisierungsparameters ΔE der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit zum jeweiligen Durchgang dargestellt:

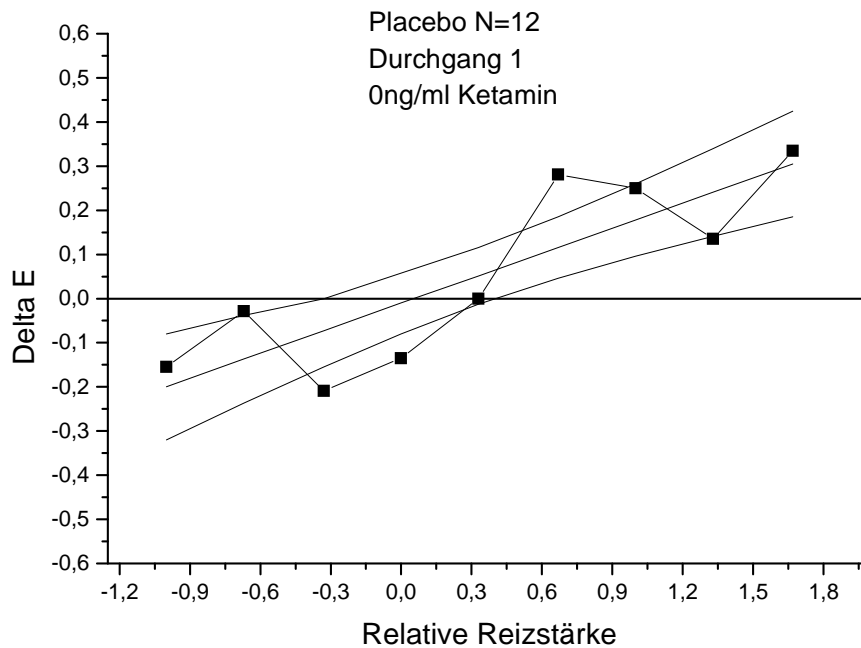


Abb. 6.12: Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen (95%) der Placebo-Gruppe in Durchgang 1

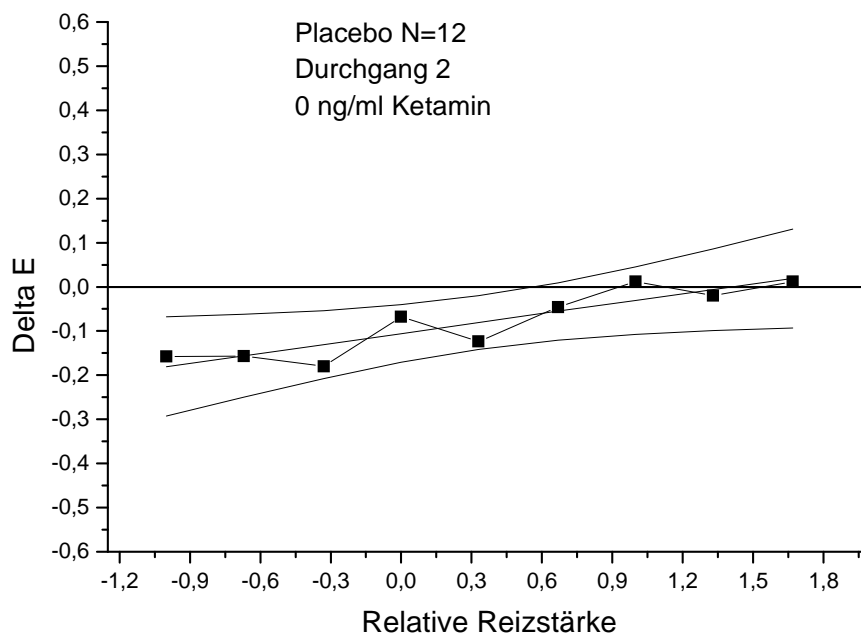


Abb. 6.13: Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen (95%) der Placebo-Gruppe in Durchgang 2

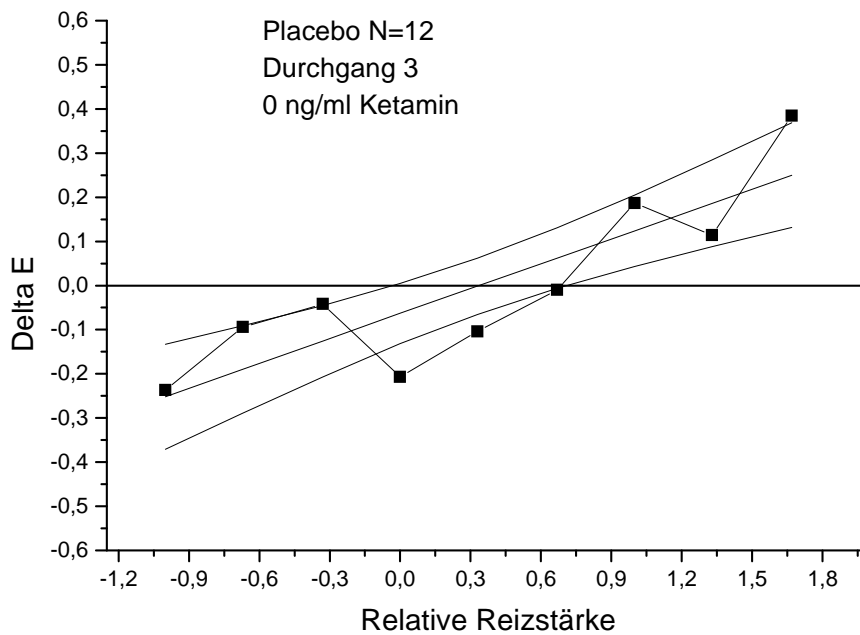


Abb. 6.14: Darstellung der empirischen Daten des Sensibilisierungskennwertes ΔE mit Konfidenzintervallen (95%) der Placebo-Gruppe in Durchgang 3

Signifikanzüberprüfung:

Zur Berechnung der Haupteffekte bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung nach tonischer Hitzeschmerzreizung wurde das Mixed Model (s. K. 6.1.4, S. 151) gerechnet, bei dem die individuellen psychophysikalischen Schmerzschwellen (s. K. 3.3.1, S.84) als Kovariaten mit in die Berechnung der Effekte eingingen.

Bei der Signifikanzüberprüfung wurden die Haupteffekte der Stimulustemperatur (linearer, quadratischer und kubischer Effekt), der Reizstärke, der Gruppenzugehörigkeit sowie der Ketaminkonzentration berechnet. Interaktionseffekte wurden zwischen der Reizstärke und der Gruppenzugehörigkeit, zwischen der Reizstärke und der Ketaminkonzentration, zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Ketaminkonzentration sowie zwischen den drei Faktoren Gruppenzugehörigkeit, Reizstärke und Ketaminkonzentration berechnet.

Die bei der Berechnung der statistischen Kennwerte aus dem Mixed Model errechneten Haupt- und Interaktionseffekte für die retrospektive Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔE werden nachfolgend tabellarisch aufgeführt:

Tabelle 6.6: Haupteffekte und Interaktionseffekte der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung ΔE bei Berechnung des Mixed Model

ΔE				
Effekt	Num DF	Den DF	F	P
T_ST	1	550	44,50	0,0001**
T_ST*T_ST	1	374	17,13	0,0001**
T_ST*T_ST*T_ST	1	294	5,54	0,0192*
Reizstärke	1	41	5,35	0,0258*
Gruppe	1	32,5	0,03	0,8624
Run	2	617	0,68	0,5050
Reizstärke*Gruppe	1	29,5	0,37	0,5487
Reizstärke*Run	2	613	6,11	0,0024**
Gruppe*Run	2	619	0,24	0,7846
Reizstärke*Gruppe*Run	2	613	3,07	0,0470*

Im Mixed Model ergab sich erwartungsgemäß ein signifikanter linearer Effekt der Stimulustemperatur. Ebenso ergab sich ein signifikanter quadratischer und kubischer Effekt der Stimulustemperatur.

Somit ist der Einfluss der Stimulustemperatur auf die retrospektive Einschätzung der Empfindungsveränderung signifikant. Bei niedrigen Temperaturen adaptierten die Probanden und schätzten eine Abnahme der Temperatur im Laufe der tonischen Hitzeschmerzreizung ein. Bei Temperaturen deutlich oberhalb der Schmerzschwelle sensibilisierten die Probanden und schätzten eine Zunahme der Temperatur im Laufe der tonischen Hitzeschmerzreizung ein. Der signifikante Effekt der Reizstärke unterstreicht nochmals den Einfluss der Stimulustemperatur auf die Einschätzung von ΔE .

Als weiteren Haupteffekt ergab sich die Interaktion aus der Reizstärke und der Ketaminkonzentration (In Tabelle 6.6 dieser Seite mit Run bezeichnet). Es besteht somit ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Reizstärke und den jeweiligen Durchgängen bei der Einschätzung einer Empfindungsveränderung. Auch hier wird deutlich, welche wichtige Rolle die Stimulustemperatur bei der retrospektiven Einschätzung der Empfindungsveränderung spielt.

Den wichtigsten Effekt stellt die Interaktion zwischen Gruppe, Reizstärke und Ketaminkonzentration (Run) dar. Dieser signifikante Interaktionseffekt bedeutet, dass die Probanden in Durchgang 1, also ohne Ketamin, bei überschwelli-

gen Werten sensibilisierten, während diese Sensibilisierung bei den überschwelligen Reizen mit zunehmender Ketaminkonzentration und in Abhängigkeit der Gruppenzugehörigkeit abnahm. Es wird deutlich, dass die Probanden der Verum-Gruppe unter einer Ketamindosierung von 50 ng/ml eine signifikante Abnahme der Sensibilisierung im Vergleich zu den Probanden der Placebo-Gruppe aufwiesen.

Die signifikante Interaktion zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration (Run) und die Interaktion zwischen Reizstärke, Ketaminkonzentration (Run) und Gruppe belegen, dass in Abhängigkeit von der Stimulustemperatur und der Ketaminkonzentration eine signifikante Veränderung der Einschätzung einer Empfindungsveränderung stattfand.

Die Probanden der Verum-Gruppe sensibilisierten unter den beiden Ketaminkonzentrationen weniger als die Probanden in der Placebo-Gruppe in den vergleichbaren Durchgängen. Die Absenkungen der ΔE -Werte im Durchgang 2 der Placebo-Gruppe können hierbei eindeutig als Placeboeffekt gewertet werden. Die Probanden der Placebo-Gruppe erwarteten entsprechend der identischen Instruktion (s. Anhang) mit der Verum-Gruppe eine Veränderung ihres Erlebens aufgrund einer Medikamentenverabreichung. Dieser kurzfristige „Erwartungseffekt“ ließ schließlich in Durchgang 3 wieder nach, nachdem der zu erwartende Effekt ausblieb.

Zusammenfassung :

Nach Herauspartialisieren der Schmerzschwellen, die beim subjektiven Sensibilisierungsparameter ΔE sowohl einen hochsignifikanten linearen als auch quadratischen Effekt und einen signifikanten kubischen Effekt aufwiesen, wurden die Wechselwirkungen zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration und Reizstärke, Gruppe und Ketaminkonzentration hoch signifikant.

Dies bedeutet, dass sich die subjektive Einschätzung einer Temperaturveränderung signifikant in Abhängigkeit der Reizstärke, der verabreichten Ketaminkonzentration und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe verändert.

Somit ist eindeutig belegt, dass die in dieser Arbeit verabreichten Ketaminkonzentrationen zu einer Reduktion der Sensibilisierung führen.

Dieser Effekt ließe sich noch deutlicher darstellen, wenn nicht in der Placebo-Gruppe im Durchgang 2 ebenfalls eine reduzierte Sensibilisierung aufgetreten wäre, ohne dass den Probanden Ketamin appliziert worden war. Diese Abnahme der Sensibilisierung kann eindeutig als Placeboeffekt gewertet werden, da die Probanden identisch mit der Verum-Gruppe instruiert wurden. Die Placebo-Gruppe ging somit genau wie die Verum-Gruppe davon aus, ein kurzfristig wirksames Medikament zu erhalten.

In Durchgang 3 der Placebo-Gruppe stiegen die Sensibilisierungskennwerte wieder auf das Level von Durchgang 1. Es ist davon auszugehen, dass die Probanden der Placebo-Gruppe im letzten Durchgang merkten, dass die erwarteten Effekte ausblieben.

Es besteht ein signifikanter Reizstärkeeffekt, d.h., alle Probanden beider Gruppen empfanden bei niedrigen Temperaturen eine Temperaturabnahme (Adaptation) und bei hohen Temperaturen eine Temperaturzunahme (Sensibilisierung).

Dieses Ergebnis entspricht der Erwartung, dass gesunde Probanden bei Reizen unterhalb der individuellen Schmerzschwelle adaptieren und bei Reizen oberhalb der individuellen Schmerzschwelle sensibilisieren (Kleinböhl, 1996).

Schätzung der ΔE -Verläufe:

Bei der Bewertung der Ergebnisse zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung muss von einem generellen Trend ausgegangen werden, bei höheren Schmerzschwellen die verabreichten Reize als schmerzhafter wahrzunehmen als bei niedrigen Schmerzschwellen. Dies ist im Besonderen bei den überschwelligen Reizen, die folglich wesentlich heißer werden als bei niedriger Schmerzschwelle, ein zu erwartender Trend. Die Steigungseffekte der individuellen Charakteristika aller Probanden bei einer fiktiv für alle Probanden gleichen Schmerzschwelle werden hier dargestellt, um ausschließen zu können, dass die reduzierte Sensibilisierung nur auf die verschiedenen Ausgangsniveaus zurückzuführen ist.

Um solch eine Fehlinterpretation der Ergebnisse auszuschließen, wurde auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse eine Schätzung der ΔE -Werte in Abhängig-

keit von Gruppe und Ketaminkonzentration und einer angenommenen mittleren Schwelle von 45°C grafisch dargestellt. Das folgende Schaubild bildet nicht die empirischen Werte der Probanden beider Gruppen über die drei Durchgänge hinweg ab, sondern die relativen Verläufe der ΔE -Kurven. Es interessieren somit nur die Differenzwerte, keine absoluten Werte.

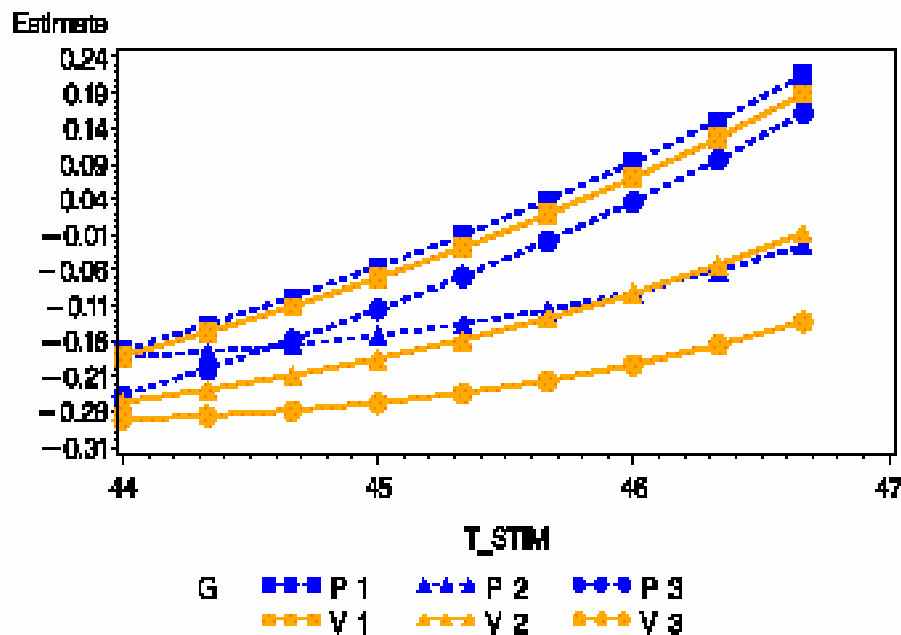


Abb. 6.15: Schätzung von ΔE in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration mit mittlerer Schwelle von 45°C (Quelle: internes Dokument, 2 002).

Erläuterungen: T_STIM : Stimulustemperatur; **P1**: Placebo-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **V1**: Verum-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **P2**: Placebo-Durchgang 2 (0 ng/ml Ketamin); **V2**: Verum-Durchgang 2 (30 ng/ml Ketamin); **P3**: Placebo-Durchgang 3 (0 ng/ml Ketamin); **V3**: Verum-Durchgang 3 (50 ng/ml Ketamin);;

Bei dieser Grafik ist deutlich zu erkennen, dass die Kurve der ΔE -Werte der Verum-Gruppe im zweiten Durchgang, also mit einer Ketaminkonzentration von 30 ng/ml bereits deutlich im Vergleich zum Verlauf der ΔE -Werte in Durchgang 1 abflacht. Mit zunehmender Ketaminkonzentration, also in Durchgang 3 mit einer Ketaminkonzentration von 50 ng/ml, verflacht sich die Kurve der ΔE -Werte in der Verum-Gruppe noch stärker. Dies bedeutet, dass im geschätzten Verlauf der ΔE -Werte die Sensibilisierung in der Verum-Gruppe entsprechend den empirischen Daten mit zunehmender Ketaminkonzentration immer mehr abnimmt. Die Kurven der ΔE -Verläufe in der Placebo-Gruppe zeigen deutlich, dass die Kurve in Durchgang 1 beinahe identisch dem Verlauf der Kurve der Verum-

Gruppe in Durchgang 1 ist. Beide Gruppen erhielten in diesem Durchgang kein Ketamin. Die Reduktion der perzeptiven Schmerzsensibilisierung in Durchgang 2 der Placebo-Gruppe lässt sich eindeutig als Placebo-Effekt interpretieren, denn die Kurve der ΔE -Verläufe in Durchgang 3 der Placebo-Gruppe verläuft schließlich wieder beinahe identisch wie die Kurven der beiden Gruppen in Durchgang 1. Es ist davon auszugehen, dass die Probanden der Placebo-Gruppe in Durchgang 3 realisierten, dass das angeblich verabreichte Medikament keine Wirkung bei ihnen zeigte.

Zusammenfassung:

Aufgrund der geschätzten Verläufe der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung über beide Gruppen und den insgesamt drei differenzierten Ketaminkonzentrationsbedingungen kann eine Fehlinterpretation der Reduktion der Sensibilisierung ausgeschlossen werden. Die Reduktion der Sensibilisierung unter den Ketaminkonzentrationen von 30 ng/ml und 50 ng/ml sind eindeutig auf die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin zurückzuführen.

Testung ausgewählter Einzelkontraste:

Zusätzlich zur Berechnung des Mixed Model und der geschätzten Verläufe von ΔE wurde eine Testung ausgewählter Einzelkontraste berechnet. Hierbei interessierte vor allem die Steigung (slope) der ΔE -Verläufe.

Steigung:

Bei der Betrachtung der numerischen Abweichungswerte der ΔE -Verläufe in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit und der Ketaminkonzentration ergab sich eine beinahe parallele Steigung der Gruppen Verum und Placebo in den Durchgängen 1 und 2. Auch hier wird der Placeboeffekt der Placebo-Gruppe in Durchgang 2 deutlich.

Die Steigung der ΔE -Verläufe nimmt unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration, also mit der höchsten Ketaminkonzentration, im Vergleich zu den Werten der Placebo-Gruppe deutlich ab. Die Verum-Gruppe weist einen kontinuierlichen Abfall der Steigung mit zunehmender Ketaminkonzentration auf, während bei

der Placebo-Gruppe nur in Durchgang 2 ein solcher Abfall zu beobachten ist. In Durchgang 3 erreicht die Kurve eine beinahe identische Steigung zu Durchgang 1.

Im nachfolgenden Schaubild und der nachfolgenden Tabelle werden die Steigungs- Effekte aufgeführt:

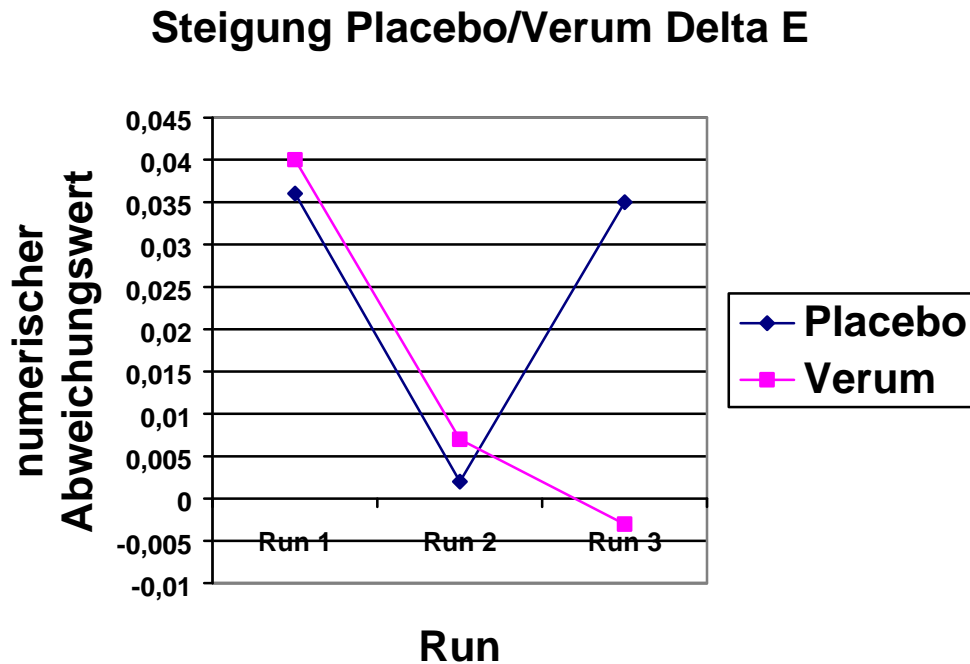


Abb. 6.16: Parameter der numerischen Abweichungswerte in der Steigung von ΔE in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration.

Erläuterungen: Run: Durchgang; Run 1: 0 ng/ml (V/P); Run2: 30 ng/ml (V), 0 ng/ml (P); Run 3: 50 ng/ml (V), 0 ng/ml (P); Slope: Steigung

Tabelle 6.7: Signifikanzen bei der Testung ausgewählter Einzelkontraste bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (ΔE)

	Df1	Df2	F	P
G alle	6	611.0	2.54	0,019*
P1-V1	2	50.9	0.03	0,973
P2-V2	2	51.7	0.35	0.709
P3-V3	2	52.9	2.41	0,099
(P1-V1)-(P2-V2)	2	604.0	0.19	0,826
(P1-V1)-(P3-V3)	2	604.0	4.97	0,007**
(P2-V2)-(P3-V3)	2	613.0	5.74	0,003**

Bei den ausgewählten Einzelkontrasten handelte es sich um die Steigung der ΔE -Parameter.

Die Differenz zwischen den Steigungsparametern beider Gruppen in Durchgang 1 und Durchgang 3 wurde hochsignifikant. Ebenso wurde die Differenz der Steigungsparameter beider Gruppen der Durchgänge 2 und 3 hochsignifikant. Dies bedeutet, dass signifikante Unterschiede in den Steigungsparametern der Durchgänge 1 und 3 bestehen. Dieses Ergebnis lässt sich mit der Abflachung der Steigung der ΔE -Verläufe in Durchgang 3 bei der Verum-Gruppe erklären. Die Probanden der Verum-Gruppe haben in Durchgang 3 unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration weniger sensibilisiert als die Probanden der Placebo-Gruppe. Dies bedeutet, dass ihre ΔE -Werte eine niedrigere Steigung aufwiesen.

Die Differenz der Gruppendifferenzen zwischen den Durchgängen 1 und 2 wurden aufgrund des Placebo-Effektes im zweiten Durchgang nicht signifikant.

Die Betrachtung der signifikanten Steigungseffekte der Gruppen Verum und Placebo unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration untermauert die signifikanten Unterschiede einer Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration.

6.4.1.2 Das Herstellungsmaß ΔT

Bei den Ergebnissen zur Herstellung der zuvor im Merkindervall eingepprägten Ausgangstemperatur jeden Reizes fand sich unter den Ketaminkonzentrationen von 30 ng/ml und 50 ng/ml eine signifikant verminderte Absenkung der Temperatur. Dies bedeutet, dass die Probanden der Verum-Gruppe unter den zwei Ketaminkonzentrationen nach der tonischen Hitzeschmerzreizung weniger die Empfindung einer Temperaturzunahme hatten und somit weniger die Temperatur zur Herstellung der zuvor eingepprägten Temperatur zurückregeln mussten. Dieser Effekt fand sich in der Placebo-Gruppe ausschließlich in Durchgang 2, nicht jedoch in Durchgang 3. Es fand sich somit ein signifikant unterschiedliches Herstellungsverhalten der Gruppen Verum und Placebo. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Ergebnissen zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung (s. K. 6.4.1.1, S. 168).

Hier sei noch einmal kurz an die Herstellungslogik erinnert (s. K. 3.3.2, S. 85): Schätzt ein Proband nach der tonischen Reizung ein, dass die Temperatur kühler wurde (Adaptation; negatives ΔE), so wird er nachfolgend die Temperatur zum Wiederherstellen der eingepprägten Temperatur hoch regeln (positives ΔT). Schätzt ein Proband nach der tonischen Reizung ein, dass die Temperatur heißer wurde (Sensibilisierung; positives ΔE), so wird er nachfolgend die Temperatur zum Erreichen der eingepprägten Temperatur herunterregeln (negatives ΔT). Nachfolgend sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der ΔT -Werte in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit aufgeführt.

Tabelle 6.8: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen von ΔT der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration

ΔT			
	T1	T2	T3
Verum	-	-	-
	x=0,14;sd=0,34	x= -0,15;sd=0,52	x= -0,02;sd=0,39
Konzentrat.	0 ng/ml	30 ng/ml	50 ng/ml
Placebo	-	-	-
	x=0,20;sd=0,30	x=0,31;sd=0,29	x=0,23;sd=0,28
Konzentrat.	0 ng/ml	0 ng/ml	0 ng/ml
Erläuterungen: T1: 0ng/ml V und P; T2: 0 ng/ml (P), 30 ng/ml(V); T3: 0 ng/ml (P), 50 g/ml (V)			

Verum

Im Folgenden werden die Mittelwerte über die neuen Festreize in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe abgetragen. Die Festreize sind bei dieser Abbildung in aufsteigender Reihenfolge, also nicht in der verabreichten pseudorandomisierten Form, abgetragen.

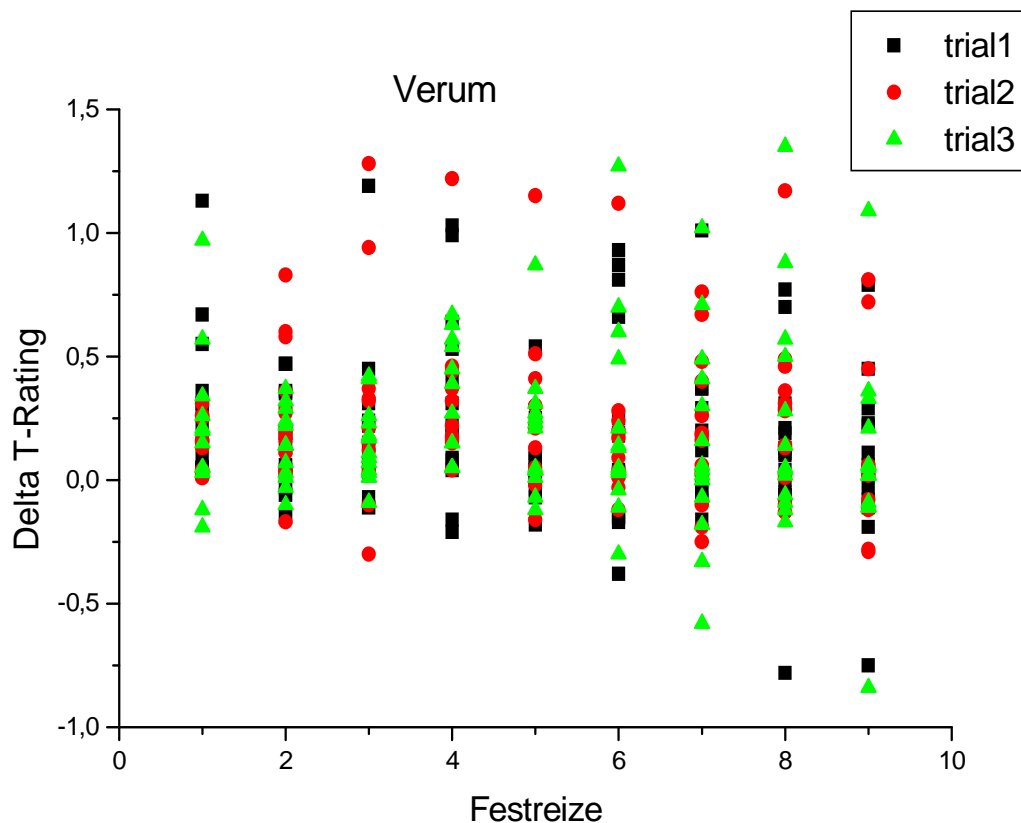


Abb. 6.17: Verlauf von ΔT in Abhängigkeit von der Reizstärke (neun Festreizstufen in aufsteigender Reihenfolge) und der Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe;

Auffällig in den empirischen Daten der Verum-Gruppe ist der Anstieg der ΔT -Werte der Verum-Gruppe vom ersten Durchgang ohne Ketamin zum zweiten Durchgang mit 30 ng/ml Ketaminkonzentration, der sich jedoch unter der Ketaminkonzentration von 50 ng/ml nicht mehr erhöht. Es fand eine Zunahme einer positiven ΔT -Reaktion in der 30 ng/ml-Ketaminkonzentrationsbedingung der Verum-Gruppe statt. Somit tritt ein verstärkter Adaptationprozess ein. Selbst bei den starken, überschwelligen Hitzeschmerzreizen 7, 8 und 9, die 1,0°C, 1,3°C

und $1,7^{\circ}\text{C}$ oberhalb der individuell eingestellten Schmerzschwelle liegen, findet unter der Ketaminkonzentration von 30 ng/ml eine deutliche Habituation statt. In der Verum-Gruppe wird deutlich, dass vor allem bei den überschwelligen Reizen positive ΔT -Reaktionen vorhanden sind, also vermehrt adaptiert wurde. Die nachfolgenden Schaubilder veranschaulichen die empirischen Werte des Herstellungsmaßes ΔT in Abhängigkeit zu den jeweiligen Ketaminkonzentrationen:

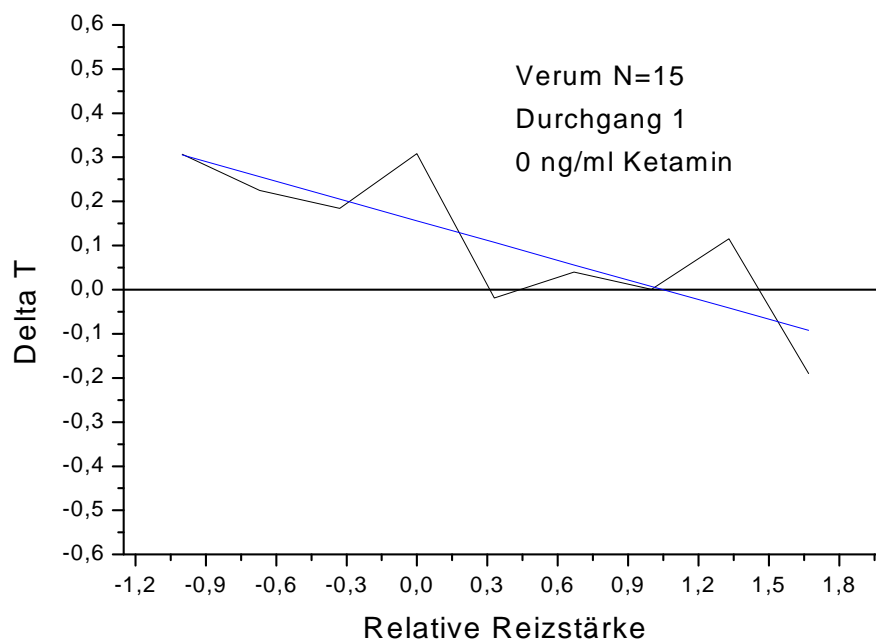


Abb. 6.18: Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 0 ng/ml Ketaminkonzentration

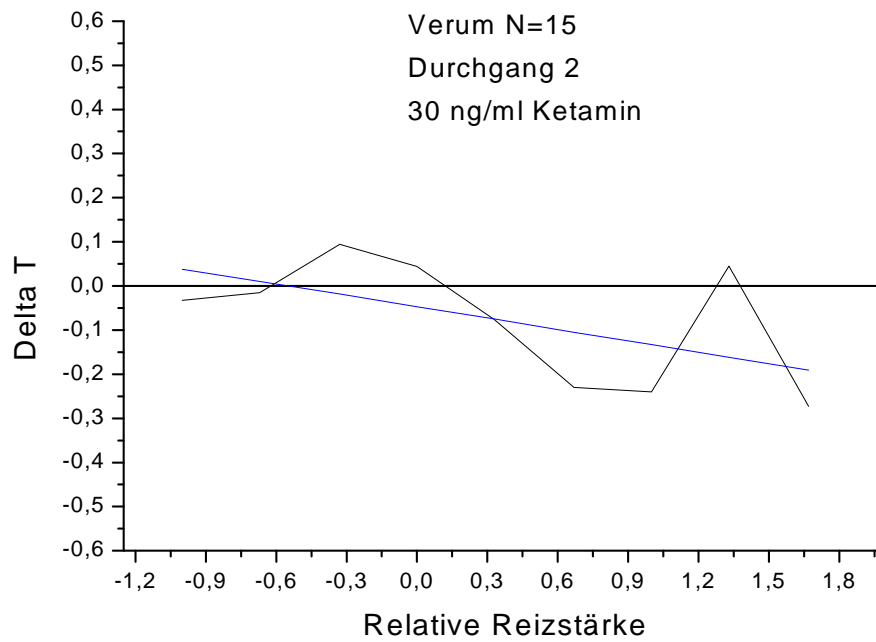


Abb. 6.19: Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 30 ng/ml Ketaminkonzentration

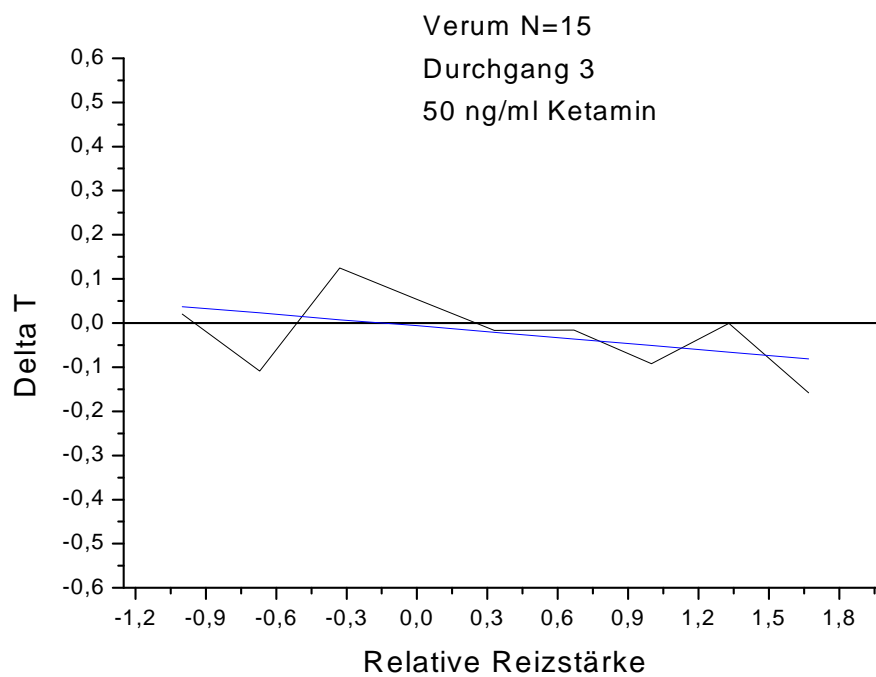


Abb. 6.20: Verlauf von ΔT in der Verum-Gruppe unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration

Placebo

Die folgenden Schaubilder verdeutlichen den empirischen Verlauf des Herstellungsmaßes ΔT in Abhängigkeit von Reizstärke und Ketaminkonzentration in der Placebo-Gruppe.

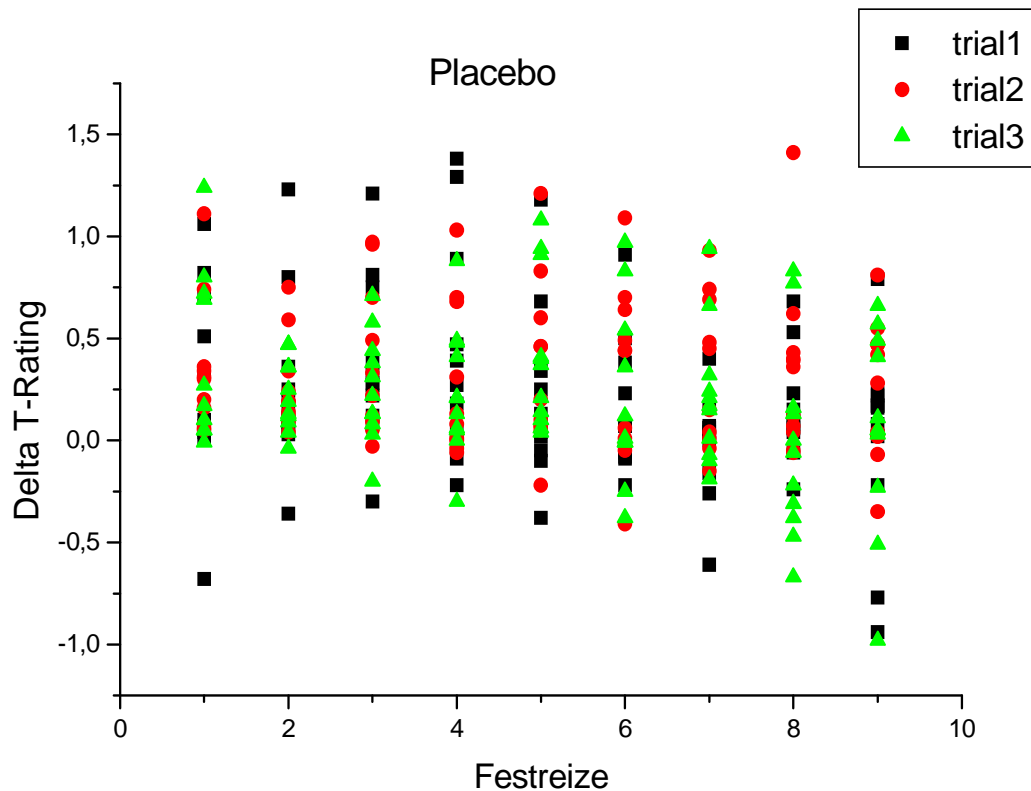


Abb. 6.21: Verlauf von ΔT in Abhängigkeit der Reizstärke (neun Festreizstufen, in aufsteigender Reihenfolge) vom jeweiligen Durchgang in der Placebo-Gruppe;

In der Placebo-Gruppe wird deutlich, dass bei hohen, überschwelligen Reizen deutlicher die Temperatur herunter geregelt wurde, und zwar unabhängig vom jeweiligen Durchgang. Dies bedeutet, dass die Probanden in den Durchgängen 2 und 3 (mit leichter Abweichung in Durchgang 2) bei den überschwelligen Temperaturen stärker sensibilisierten als die Probanden der Verum-Gruppe.

Die folgenden Schaubilder veranschaulichen diese Effekte:

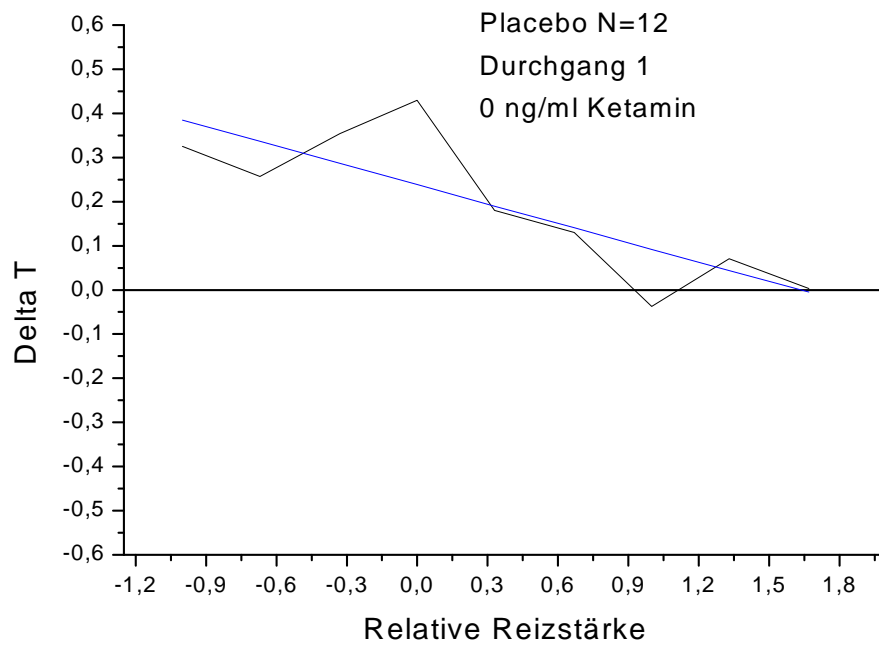


Abb. 6.22: Empirischer Verlauf von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 1

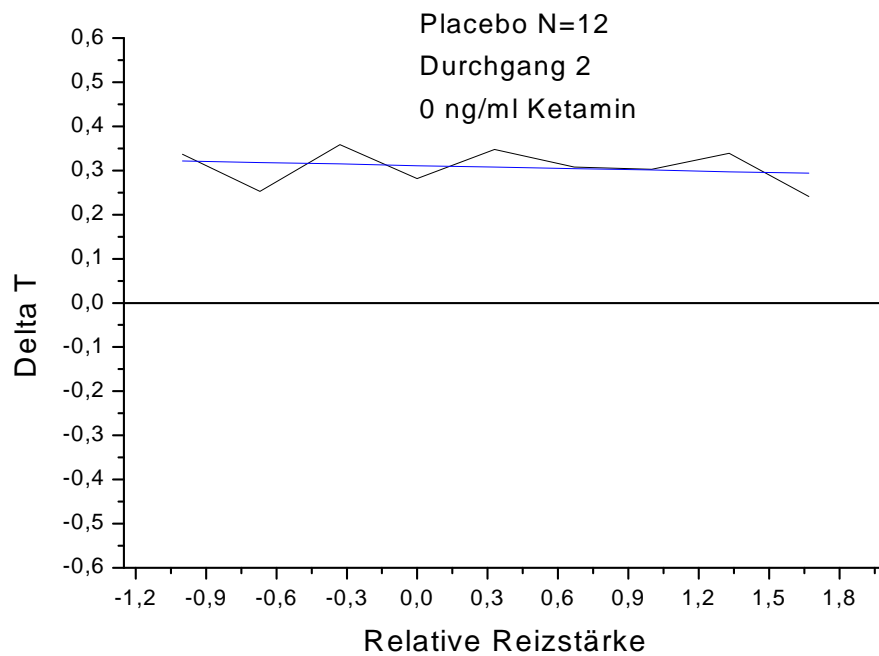


Abb. 6.23: Empirischer Verlauf von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 2

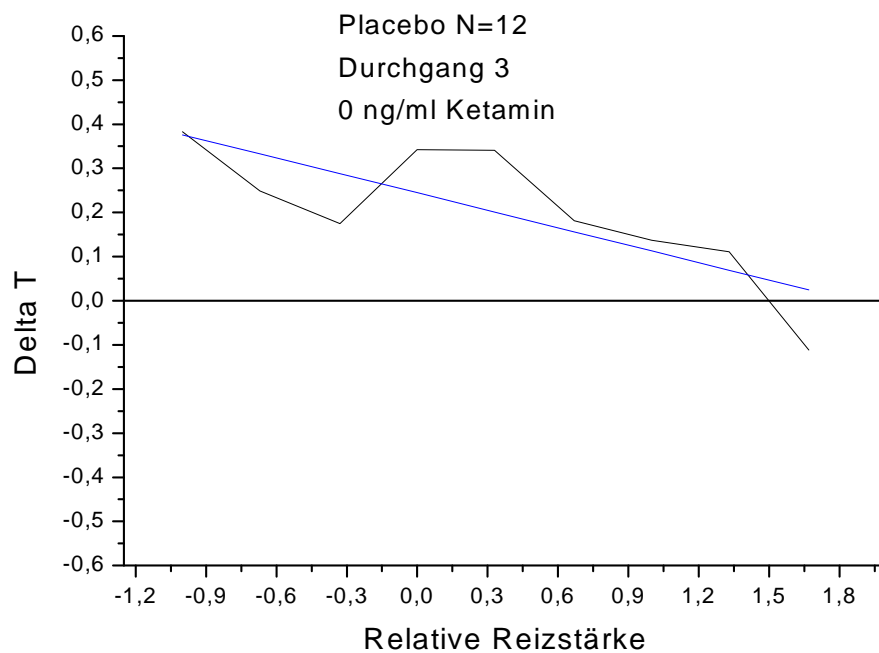


Abb. 6.24: Empirischer Verlauf von ΔT in der Placebo-Gruppe in Durchgang 3

Signifikanzüberprüfung

Die nachfolgende Tabelle enthält die Haupteffekte und Interaktionseffekte bei der Signifikanzüberprüfung des Herstellungsmaßes ΔT . Bei der Signifikanzüberprüfung wurden die Haupteffekte der Stimulustemperatur (linearer, quadratischer und kubischer Effekt), der Reizstärke, der Gruppenzugehörigkeit sowie der Ketaminkonzentration berechnet. Interaktionseffekte wurden zwischen der Reizstärke und der Gruppenzugehörigkeit, zwischen der Reizstärke und der Ketaminkonzentration, zwischen der Gruppenzugehörigkeit und der Ketaminkonzentration sowie zwischen den drei Faktoren Gruppenzugehörigkeit, Reizstärke und Ketaminkonzentration berechnet.

Tabelle 6.9: Haupteffekte und Interaktionseffekte von ΔT bei Berechnung des Mixed Model ΔT

Effekt	Num DF	Den DF	F	P
T_ST	1	473	35,75	0,0001**
T_ST*T_ST	1	501	8,03	0,0048**
T_ST*T_ST*T_ST	1	478	1,51	0,2191
Reizstärke	1	65,5	0,00	0,9548
Gruppe	1	33,6	1,02	0,3196
Run ¹	2	592	0,51	0,6017
Reizstärke*Gruppe	1	39,6	1,51	0,2261
Reizstärke* Run	2	589	4,54	0,0111*
Gruppe*Run	2	592	0,43	0,6520
Reizstärke*Gruppe*	2	589	3,97	0,0194*
Run				

¹ Die Durchgänge werden in dieser Tabelle mit „Run“ bezeichnet.

Bei der Berechnung der Haupt- und Interaktionseffekte für ΔT ergaben sich ein hochsignifikanter linearer und ein hochsignifikanter quadratischer Effekt für die Stimulustemperatur. Weitere Effekte bildeten die Interaktion zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration sowie die Interaktion zwischen Reizstärke, Gruppe und Ketaminkonzentration. Es wird somit auch beim Herstellungsmaß ΔT deutlich, dass Ketamin einen Einfluss auf die subjektive Wahrnehmung von Temperaturveränderungen hat.

Obwohl die Reizstärke selbst bei ΔT kein signifikanter Effekt darstellte, ergaben sich die signifikanten Haupteffekte unter Einbeziehung der Reizstärke. In Abhängigkeit der Reizstärke regelten die Probanden der Verum-Gruppe bei zunehmender Ketaminkonzentration (30 ng/ml und 50 ng/ml) die Temperatur weniger stark zurück als ohne Ketaminverabreichung.

Zusammenfassung

Die Ergebnisse zum Herstellungsmaß ΔT zeigen, dass unter Berücksichtigung der individuellen Schmerzschwellen signifikante Wechselwirkungen zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration sowie zwischen Reizstärke, Gruppe und Ketaminkonzentration bestehen.

Diese Ergebnisse entsprechen den Erwartungen, da –wie bereits erwähnt- bei gutem Instruktionsverständnis eine Gegenläufigkeit der beiden Sensibilisierungsparameter ΔE und ΔT zu erwarten ist.

Die Probanden der Verum-Gruppe sensibilisierten mit zunehmender Ketaminkonzentration weniger und regelten somit bei zunehmender Ketaminkonzentration die Temperatur nach der tonischen Reizung weniger zurück.

Meine Hypothese einer Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit, Ketaminkonzentration und Reizstärke konnte somit bestätigt werden (Hypothese 11; s. K. 2.3, S. 68).

Schätzung der ΔT -Verläufe

Bei der Bewertung der Ergebnisse zum Herstellungsmaß ΔT muss davon ausgegangen werden, dass bei höheren Temperaturen die Temperatur stärker und schneller nach unten geregelt wird als bei niedrigeren Temperaturen. Das heißt, bei Probanden mit höheren Schmerzschwellen wird erwartet, dass sie die Temperatur– im Besonderen bei den überschwelligen Reizen- generell stärker herunterregeln als Probanden mit niedrigen Schmerzschwellen. Hier ist zu erwarten, dass die Temperatur– auch bei den überschwelligen Reizen- weniger stark zurückgeregelt wird. Die Steigungseffekte der individuellen Charakteristika aller Probanden werden hier dargestellt, um auszuschließen, dass die reduzierte Sensibilisierung nur auf die verschiedenen Ausgangsniveaus zurückzuführen ist.

Um solch eine Fehlinterpretation der Ergebnisse auszuschließen, wurde auf der Basis der vorliegenden Ergebnisse eine Schätzung der ΔT -Verläufe in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und Ketaminkonzentration und einer angenommenen mittleren Schwelle von 45°C grafisch dargestellt.

Es ergeben sich folgende geschätzte ΔT -Verläufe:

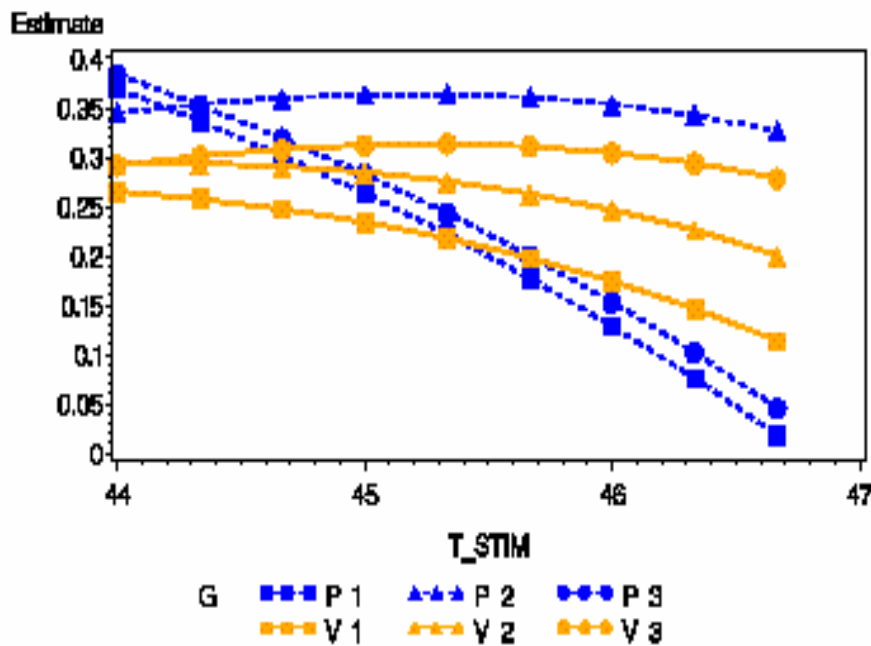


Abb. 6.25: Schätzung von ΔT in Abhängigkeit von Gruppe und Ketaminkonzentration mit einer angenommenen Schmerzschwelle von 45°C (Quelle: internes Dokument, 2002). **Erläuterungen:** T_STIM : Stimulustemperatur; **P1**: Placebo-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **V1**: Verum-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **P2**: Placebo-Durchgang 2 (0 ng/ml Ketamin); **V2**: Verum-Durchgang 2 (30 ng/ml Ketamin); **P3**: Placebo-Durchgang 3 (0 ng/ml Ketamin); **V3**: Verum-Durchgang 3 (50 ng/ml Ketamin); (in Anlehnung an Möltner, 2002 unveröffentlicht)

Bei den geschätzten ΔT -Verläufen zeigt sich, dass entsprechend den Ergebnissen zur retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung auch hier der Durchgang 2 bei der Placebo-Gruppe einen „Ausreißer“ darstellt. In Durchgang 1 und Durchgang 3 weisen die Probanden der Placebo-Gruppe erwartungsgemäß steilere Kurven auf als die Probanden der Verum-Gruppe. Dies bedeutet, dass die Probanden in der Placebo-Gruppe in den Durchgängen 1 und 3 die Temperatur stärker herunterregelten als die Probanden in der Verum-Gruppe in den entsprechenden Durchgängen. Die Probanden der Placebo-Gruppe empfanden somit in den Durchgängen 1 und 3 eine verstärkte Temperaturzunahme nach der tonischen Reizung, so dass sie die Temperatur zur Wiederherstellung der zuvor eingeprägten Temperatur stärker herunterregeln mussten.

In der Verum-Gruppe tritt in Durchgang 3 nochmals ein Abfall der Steigung und eine Senkung des Grades des Wiederherstellungsmaßes ΔT auf. Wenn davon

ausgegangen wird, dass die Probanden die Instruktion gut verstanden haben und somit sich ΔT gegenläufig zu ΔE verhält, spiegelt die auf niedrigerer Höhe vorgefundene ΔT -Kurve im 3. Durchgang der Verum-Gruppe eine Reduktion der Sensibilisierung wieder, wie sie auch bei den Ergebnissen zu ΔE gefunden wurde.

Testung von Einzelkontrasten

Bei der Testung ausgewählter Einzelkontraste wie der Steigung der ΔT -Kurven ergaben sich signifikante Unterschiede beim Vergleich der Gruppen insgesamt sowie beim Vergleich der Gruppendifferenzen in der Steigung von Durchgang 1 und Durchgang 3. Im folgenden Schaubild sind die numerischen Abweichungswerte in Abhängigkeit des jeweiligen Durchganges beider Gruppen aufgetragen.

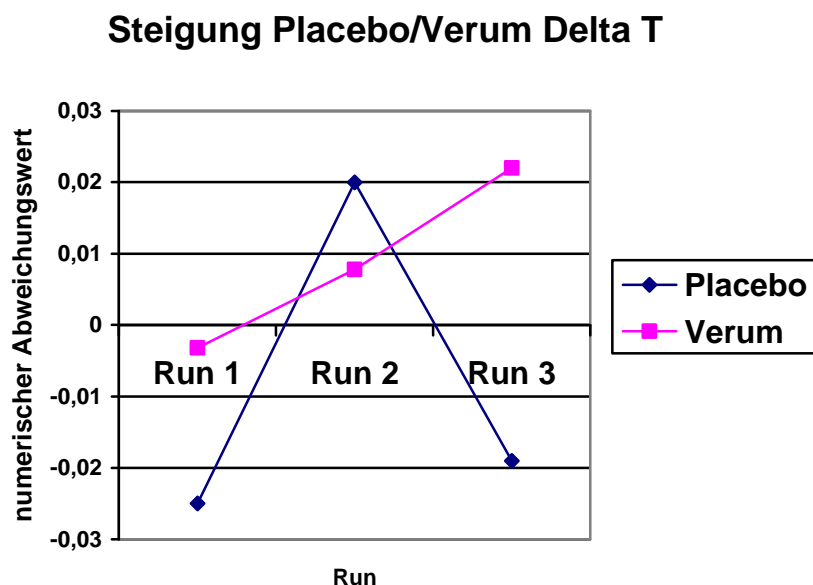


Abb. 6.26: Abweichungswerte in der Steigung von ΔT von den Erwartungswerten; **Erläuterungen:** **Slopes:** Steigungen **Run:** Durchgang / Ketaminkonzentration; **Run 1:** 0 ng/ml (V/P); **Run2:** 30 ng/ml (V), 0 ng/ml (P); **Run3:** 50 ng/ml (V), 0 ng/ml (P);

Die folgende Tabelle enthält die Signifikanzen bei der Überprüfung der ausgewählten Einzelkontraste und ihrer Differenzen mittels des Mixed Model:

Tabelle 6.10: *Testung ausgewählter Einzelkontraste bei ΔT*

	DF1	DF2	F	P
Gruppe ges.	6	611.0	2.80	0,010*
P1-V1	2	37.5	0.81	0,451
P2-V2	2	39.3	0.61	0,549
P3-V3	2	39.4	2.49	0,095
(P1-V1)-(P2-V2)	2	605.0	2.87	0,057
(P1-V1)-(P3-V3)	2	605.0	1.34	0,263
(P2-V2)-(P3-V3)	2	612.0	7.67	0,0005***

Bei der Überprüfung der Abweichungswerte in der Steigung von ΔT zeigt sich deutlich der signifikante Unterschied der Differenzen in den Abweichungswerten in der Steigung der Durchgänge 2 und 3 im Gruppenvergleich. Entsprechend der reduzierten Sensibilisierung in Durchgang 3 regelten die Probanden der Verum-Gruppe die Temperatur nach der tonischen Reizung weniger herunter als die Probanden der Placebo-Gruppe. Auch beim Herstellungsmaß ΔT zeigt sich in Durchgang 2 der Placebo-Gruppe deutlich ein Placebo-Effekt.

6.4.1.3 Vergleich beider Sensibilisierungskennwerte

Nach der Einzelbetrachtung der beiden Sensibilisierungskennwerte, die jedoch wie bereits besprochen und bei den oben beschriebenen Ergebnissen auch deutlich gemacht- miteinander in Beziehung stehen, soll eine Betrachtung beider Sensibilisierungskennwerte im Zusammenhang erfolgen.

Die bisherigen Ergebnisse verdeutlichen die hypothesenkonforme Gegenläufigkeit der beiden Maße. Eine Reduktion der Sensibilisierung, also eine verminderte Empfindungszunahme nach tonischen Hitzeschmerzreizen sowie ein vermindertes Zurückregeln der Temperatur bei überschwelligen Reizen, finden sich bei beiden Ketaminkonzentrationen in der Verum-Gruppe. Der Effekt einer Reduktion der Sensibilisierung findet sich bereits unter der 30 ng/ml- Ketaminkonzentration der Verum-Gruppe, jedoch wird dieser Effekt durch den deutlichen Placebo-Effekt der Placebo-Gruppe statistisch nicht relevant.

Lassen wir den Placebo-Effekt der Placebo-Gruppe bei der Betrachtung der Ergebnisse einmal außer Acht, wird deutlich, dass sich nur in der Verum-Gruppe eine kontinuierliche Abnahme der Sensibilisierung bei Zunahme der Ketaminkonzentration findet.

Bei den Sensibilisierungskennwerten in der Placebo-Gruppe zeigt sich kein kontinuierlicher Verlauf der beiden Kennwerte. In Durchgang 2 der Placebo-Gruppe findet sich zwar eine Reduktion der Sensibilisierung, die jedoch in Durchgang 3 nicht beibehalten wird. Bei beiden Sensibilisierungskennwerten muss also in Durchgang 2 von einem deutlichen Placebo-Effekt ausgegangen werden und nicht von einer tatsächlichen Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung.

6.4.2 Psychophysikalische Kennwerte der Schmerzverarbeitung

6.4.2.1 Psychophysikalische Schwellen

Insgesamt wurden in der Studie zur Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden drei psychophysikalische Schwellen erhoben. Als Kontrollvariable wurden die vor der Dualen Sensibilisierungsprozedur erhobenen phasischen Schmerzschwellen (im Weiteren mit PT_{lim} bezeichnet) erfasst. Zu Beginn der Dualen Sensibilisierungsprozedur wurden die selbst eingestellten Schmerzschwellen (im Weiteren mit PT_{adj} bezeichnet) und die nach der tonischen Reizung nach geregelten tonischen Schmerzschwellen (im Weiteren mit PT_{ton} bezeichnet) erfasst (s. K. 3.3.1, S. 84).

Die psychophysikalischen, selbst eingestellten und nachgeregelten Schmerzschwellen PT_{adj} und PT_{ton} stiegen mit zunehmender Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe, d.h., die erste Schmerzempfindung der Probanden bei kontinuierlichem Anstieg der Temperatur setzte bei steigender Ketamindosierung später ein als ohne Ketamin. Die phasischen Schmerzschwellen PT_{lim} blieben über die drei Ketaminkonzentrationen hinweg relativ konstant.

In der Placebo-Gruppe war kein wesentlicher Anstieg der Schmerzschwellen im Laufe der drei Durchgänge zu beobachten.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie das Minimum und Maximum der drei erhobenen psychophysikalischen Schmerzschwellen der Gruppen Verum und Placebo.

Tabelle 6.11: Mittelwerte, Standardabweichungen, Minimum und Maximum der psychophysikalischen Schmerzschwellen *PTlim*, *PTadj* und *PTton* unter der Verum- und Placebo-Bedingung

		T1¹	T2²	T3³
Verum	Ptlim	X=43,18; SD= 1,94; min=40,9; max= 46,5	X=43,13; SD= 1,37; Min= 41,2;max= 45,2	X=43,18; SD= 1,51; Min=41,3;max=46,0
	Ptadj	x= 42,66; SD= 1,46; min=40,4; max= 45,4	X= 42,83; SD= 1,27; Min=40,6; max= 44,8	X= 43,80; SD=1,68; min=41,2;max=46,7
	Ptton	x= 42,74; SD= 1,4; min=40,4; max= 44,9	X= 42,57; SD= 1,75; Min=40,6;max= 44,7	x= 43,85; SD= 1,79; min=41,1;max=46,1
Placebo	Ptlim	X=43,3; SD=1,46 Min=41,3; max=46,1	X=43,32; SD=2,2 Min=39,9; max=46,1	X=43,3; SD=1,37 Min=40,8;max=45,7
	Ptadj	X=41,98 SD=1,93 Min=39,1;max=44,4	X=41,8; SD=2,27 Min=38,4; max=44,5	X=41,98;SD=1,9 Min=39,5;max=45,5
	ptton	X=42,06; SD=1,97 Min=39,0; max=44,9	X=42,0; SD=2,13 Min=38,6; max=44,2	X=42,22; SD=2,07 Min=39,3;max=45,9

¹ **T1** beinhaltet für beide Gruppen eine Ketaminkonzentration von 0 ng/ml; ² **T2** beinhaltet für die Verum-Gruppe eine Ketaminkonzentration von 30 ng/ml, für die Placebo-Gruppe von 0 ng/ml; ³ **T3** beinhaltet für die Verum-Gruppe eine Ketaminkonzentration von 50 ng/ml und für die Placebo-Gruppe eine Ketaminkonzentration von 0 ng/ml;

Die folgenden Schaubilder veranschaulichen die Lage der Mittelwerte der drei psychophysikalischen Schmerzschwellen in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration in den Gruppen Verum und Placebo:

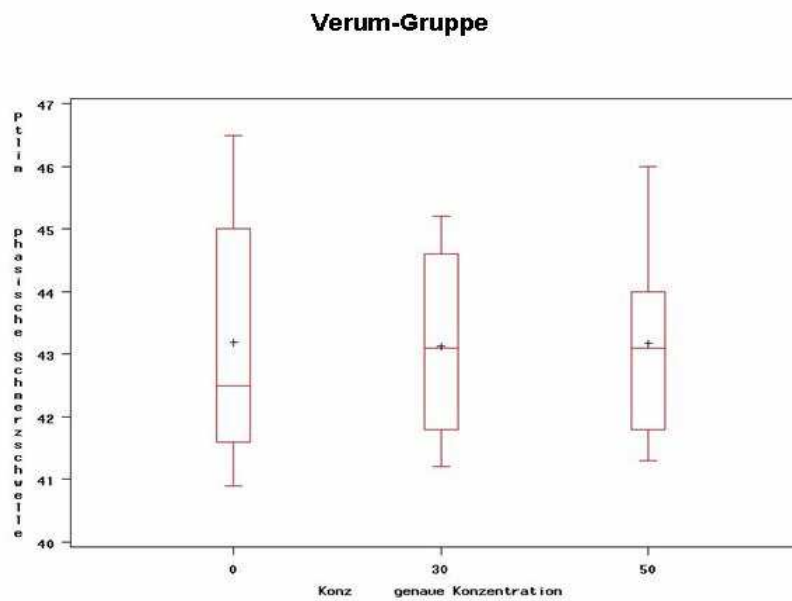


Abb. 6.27: Phasische Schmerzschwellen (PTlim) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration

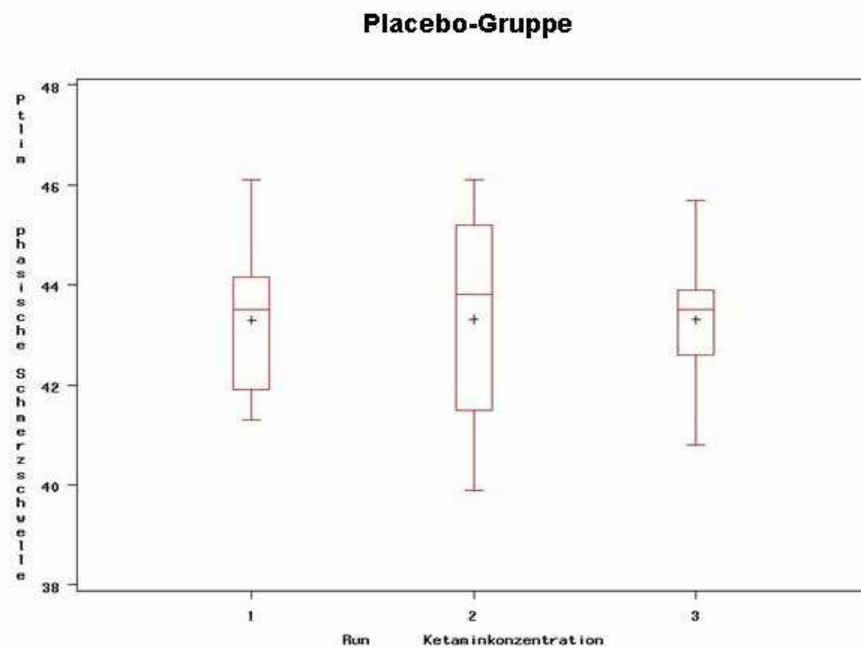


Abb. 6.28: Phasische Schmerzschwellen (PTlim) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit von den Durchgängen 1-3. In allen drei Durchgängen erhielten die Probanden kein Ketamin (0 ng/ml-Konzentration)

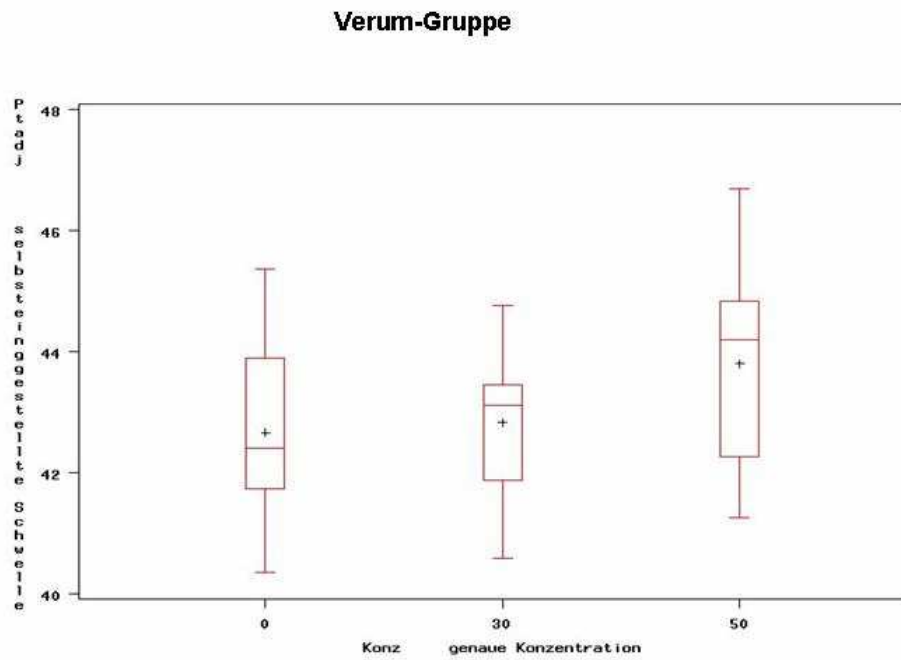


Abb. 6.29: Selbsteingestellte Schwellen (PTadj) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration

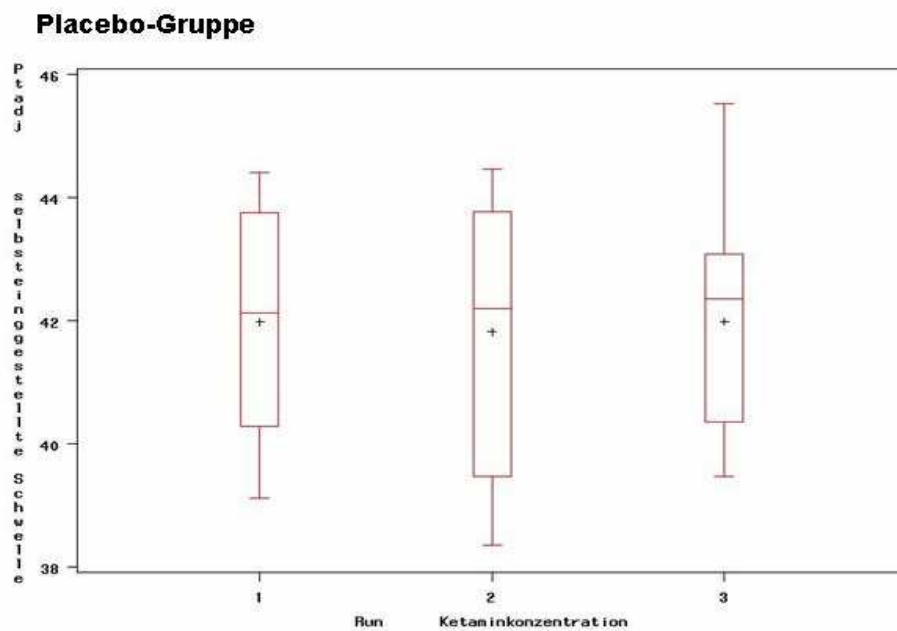


Abb. 6.30: Selbsteingestellte Schwellen (PTadj) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchgang (Run).

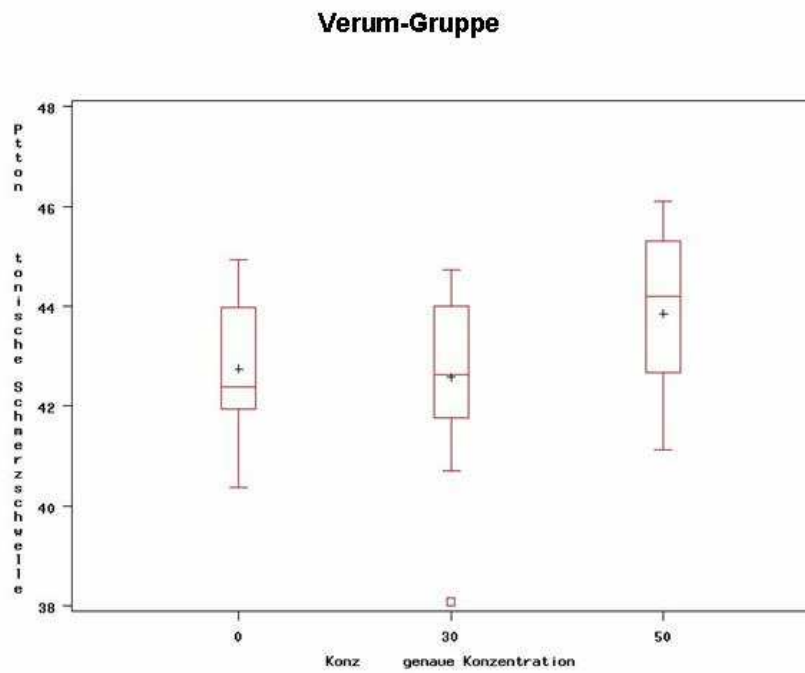


Abb. 6.31: Tonische Schmerzschwellen (PTton) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration

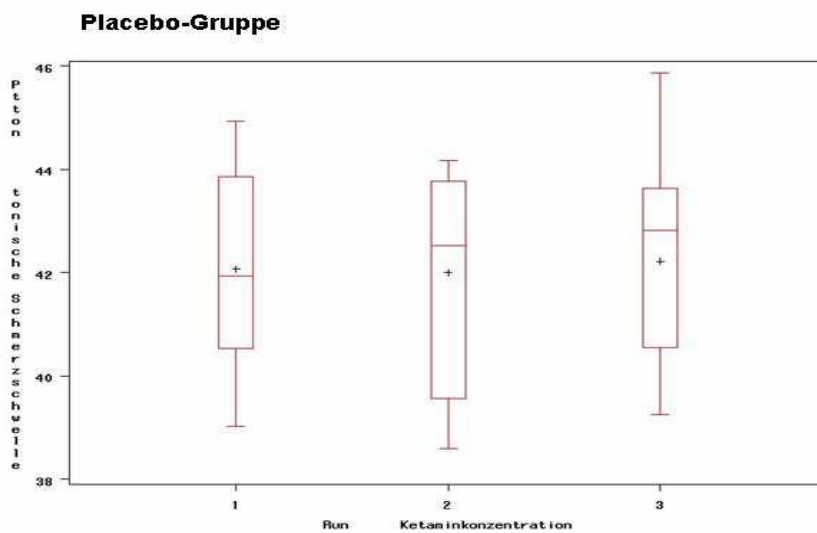


Abb. 6.32: Tonische Schmerzschwellen (PTton) der Placebo-Gruppe in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchgang (Run).

Signifikanzüberprüfung:

Bei der Berechnung einer Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign (MANOVA) zur Überprüfung der Null-Hypothese wurden die Unterschiede bei den selbst eingestellten Schmerzschwellen (PTadj) der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration auf dem 5%-Niveau signifikant.

Mit zunehmender Ketaminkonzentration verschoben sich die Schmerzschwellen nach oben, das heißt, die Probanden heizten bei höherer Ketaminkonzentration die Thermode höher, bis sie die eingestellte Temperatur als gerade schmerzhaft empfanden.

Die Varianzanalyse über die Kontrastvariablen wurde für Durchgang 1 auf dem 5%-Niveau und für Durchgang 2 auf dem 1%-Niveau signifikant.

Der Vergleich der nachgeregelten tonischen Schmerzschwellen (PTton) über die drei Messzeitpunkte hinweg unter der Verumbedingung wurde hochsignifikant. (F ; $p = 0,003^{**}$).

Die Probanden regelten somit nach der tonischen Reizung bei der Schwellenerhebung unter einer höheren Ketaminkonzentration die Temperatur auf einen höheren Wert als zu den Untersuchungszeitpunkten mit niedrigerer Ketaminkonzentration oder ohne Ketamin. Dieses Ergebnis ist sicherlich im Zusammenhang mit dem Anstieg der selbst eingestellten Schmerzschwellen zu sehen. Da diese insgesamt bei höherer Ketaminkonzentration höher lagen, wurde bei den tonischen Schmerzschwellen auch auf einen höheren Wert zurückgeregelt.

Die nachfolgend durchgeführte mehrfaktorielle Varianzanalyse zur Überprüfung eines Konzentrations-Effektes innerhalb der Verum-Gruppe wies bei den tonischen Schmerzschwellen der Verum-Gruppe hochsignifikante Ergebnisse auf (Durchgang 1: $p > 0,003^{**}$; Durchgang 2: $p = 0,005^{**}$)

Tabelle 6.12: *Intragruppenvergleich Verum: Signifikanzen der psychophysiologischen Schmerzschwellen*

Psychophysikalische schwellen	Schmerz-	Effekt des Vergleiches Durchgang 1 /Durchgang 3
PTlim		P> 0,04*
PTadj		P> 0,007 **
PTton		P> 0,005 **

Beim Vergleich der beiden Gruppen in Abhängigkeit zur Konzentration mit Hilfe des non-parametrischen Wilcoxon-Tests für unabhängige Stichproben ergaben sich sowohl bei den selbst eingestellten Schmerzschwellen (PTadj) als auch bei den tonischen Schmerzschwellen (PTton) in Durchgang 3 (50 ng/ml (V); 0 ng/ml (P)) signifikante Unterschiede.

Die phasischen Schmerzschwellen wiesen im 3. Durchgang keine signifikanten Unterschiede auf.

In den Durchgängen 1 (0 ng/ml (V und P) und 2 (30 ng/ml (V); 0 ng/ml (P)) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Schmerzschwellen.

In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse aus der

Signifikanzüberprüfung des Intergruppenvergleiches aufgeführt:

Tabelle: 6.13: *Signifikanzüberprüfung (MANOVA) der psychophysikalischen Schwellen in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit und zur Ketaminkonzentration*

Konzentration	PTadj	PTton	PTlim
0 ng/ml (V); 0 ng/ml (P)	P > 0,44	P > 0,36	P > 0,75
30 ng/ml (V) 0 ng/ml (P)	P > 0,40	P > 0,67	P > 0,67
50 ng/ml (V) 0 ng/ml (P)	P > 0,02 *	P > 0,04 *	P > 0,75

Zusammenfassung:

Die selbst eingestellten (PT_{adj}) und die tonischen (PT_{ton}) psychophysikalischen Schmerzschwellen der Verum-Gruppe veränderten sich unter der in dieser Arbeit verabreichten Dosierung von 50 ng/ml des NMDA-Antagonisten Ketamin signifikant im Vergleich zu den psychophysikalischen Schmerzschwellen der Placebo-Gruppe. Hierbei lagen die selbst eingestellten und die tonischen Schmerzschwellen bei zunehmender Ketaminkonzentration höher als ohne Ketamin. Der Reiz wird für die Probanden bei einer Ketaminkonzentration von 30 ng/ml später schmerzhaft als ohne Ketamin (n.s.), wobei die Schmerzschwelle bei einer Ketaminkonzentration von 50 ng/ml nochmals ansteigt (signifikanter Inter-und Intragruppenvergleich).

Die signifikanten Veränderungen der selbst eingestellten und tonischen Schmerzschwellen in der Verum-Gruppe lassen die Vermutung zu, dass diese Veränderungen einen Einfluss auf die interessierenden Sensibilisierungskennwerte haben könnten. Es war somit unerlässlich, die Schmerzschwellen als Kovariate in die Untersuchung der subjektiven Sensibilisierungsparameter mit einzubeziehen.

6.4.2.2 Größenschätzung

VAS Gesamtschmerzhaftigkeit

In den Ergebnissen zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit jedes einzelnen Reizes fand sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen der Reizstärke und der eingeschätzten Gesamtschmerzhaftigkeit. Je heißer ein Reiz war, umso schmerzhafter wurde er eingeschätzt. Es fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen Verum und Placebo. Dies bedeutet, dass die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin nicht zu einer Reduktion der wahrgenommenen Schmerzhaftigkeit eines Reizes führte. Ketamin führte zwar zu einer Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung, nicht jedoch zu einer Reduktion der subjektiv wahrgenommenen Schmerzhaftigkeit überschwelliger Reize.

Zur Erinnerung sei nochmals darauf hingewiesen, dass bei der Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur jeder Proband insgesamt zwölf Mal die Gesamtschmerzhaftigkeit einschätzte (s. K. 3.3.2, S. 85).

Verum

Die Verläufe der VAS-Gesamtschmerzhaftigkeitseinschätzungen der Verum-Gruppe werden in Abhängigkeit zu den Festreizstufen in den folgenden Schaubildern dargestellt. Die Kurven werden getrennt nach jeweiliger Ketaminkonzentration abgetragen.

In den folgenden Schaubildern entspricht der Wert 0,0 der individuellen Schmerzschwelle. Zur besseren Veranschaulichung der Daten wurden die Festreizstufen in aufsteigender Reihenfolge abgetragen und nicht in der pseudorandomisierten Reihenfolge, in der sie verabreicht worden waren. Die Festreize wurden in ihrer Relation zur individuellen Schmerzschwelle aufgetragen (s. K. 3.3.2, S. 85).

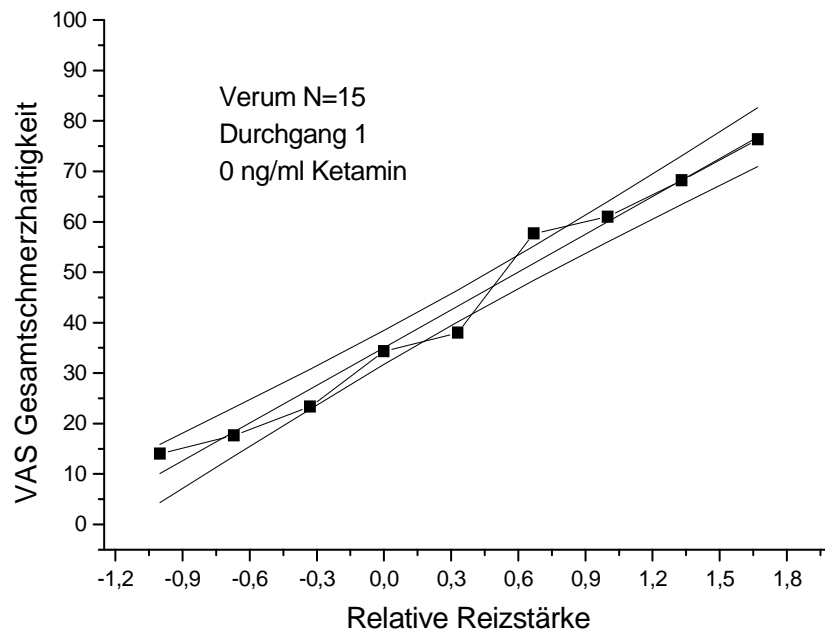


Abb. 6.33: Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe ohne Ketaminapplikation.

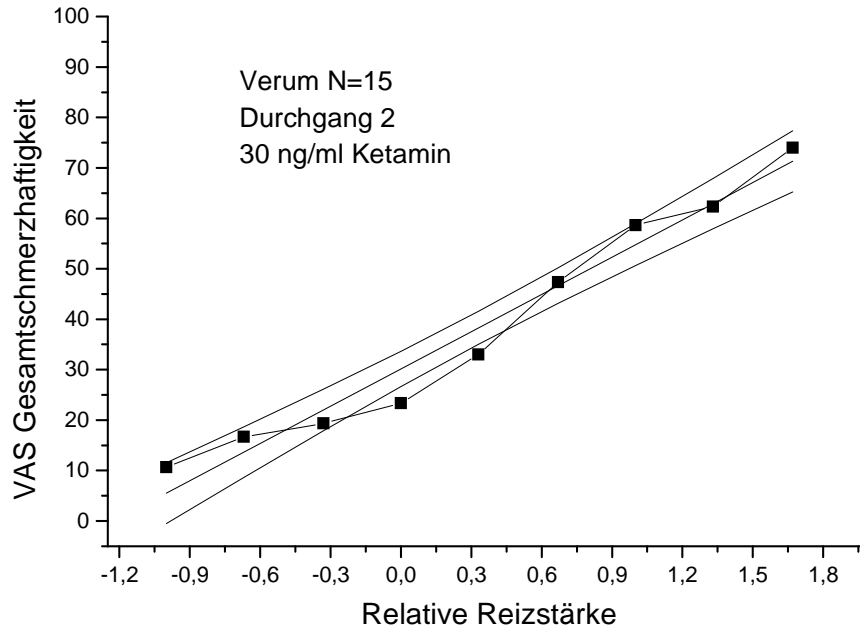


Abb. 6.34: Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe mit 30 ng/ml Ketamin.

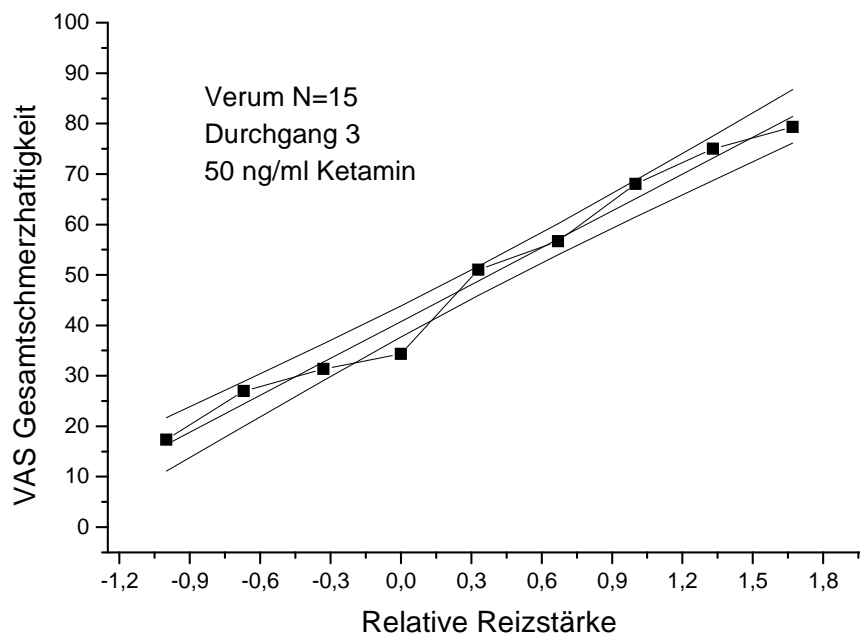


Abb. 6.35: Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Festreizstufe mit 50 ng/ml Ketamin.

Unter allen drei Ketaminkonzentrationen ist zu erkennen, dass die überschwelligen Reize mit zunehmender Reizstärke als zunehmend schmerzhaft empfunden wurden.

Placebo

In den folgenden Schaubildern werden die empirischen Daten der Placebo-Gruppe über die drei Durchgänge in der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit aufgetragen.

Auch hier entspricht der Wert 0,0 der individuellen Schmerzschwelle. Die negativen Werte entsprechen den Festreizen unterhalb der individuellen Schmerzschwelle in Relation zur individuellen Schmerzschwelle. Die positiven Werte entsprechen den überschwelligen Festreizen, relativ zur individuellen Schmerzschwelle.

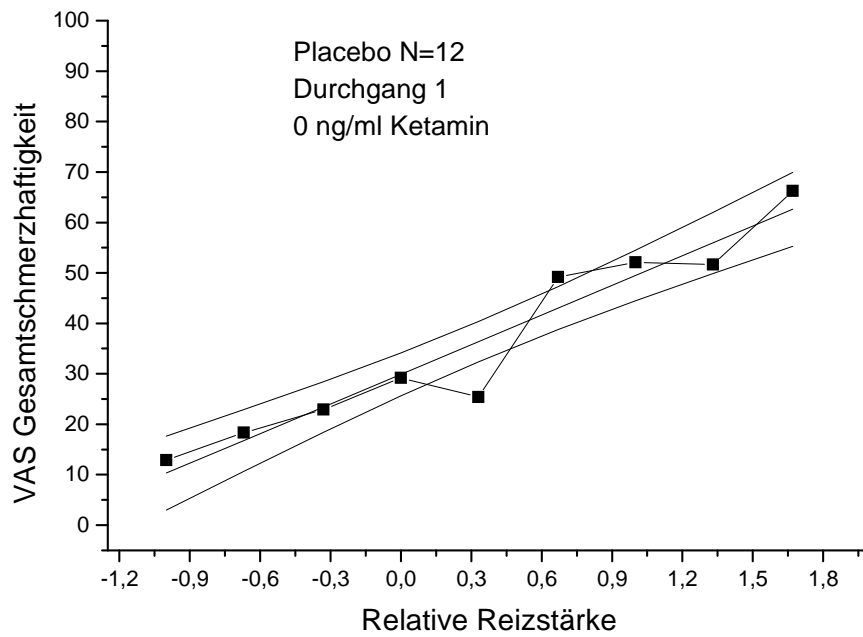


Abb. 6.36: Empirischer Verlauf der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 1

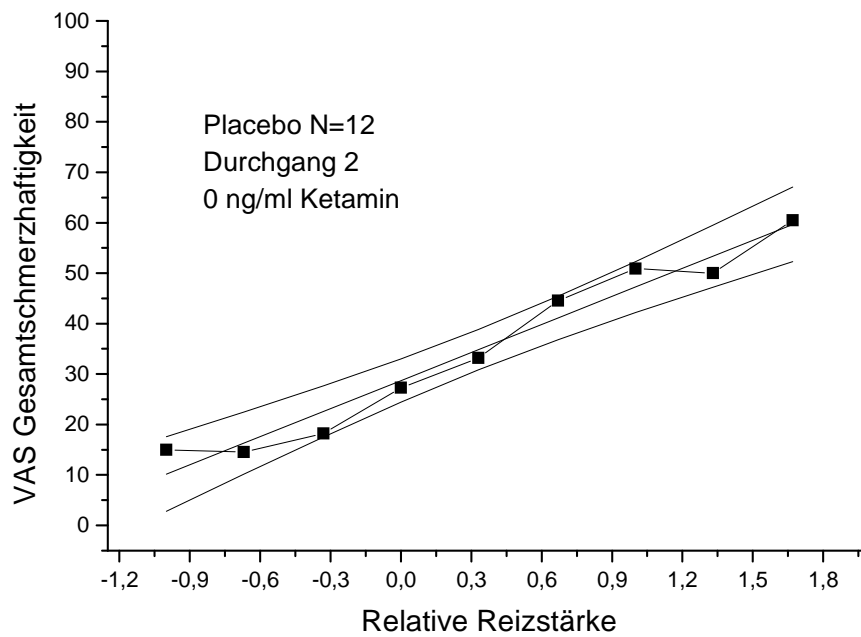


Abb. 6.37: Empirischer Verlauf der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 2

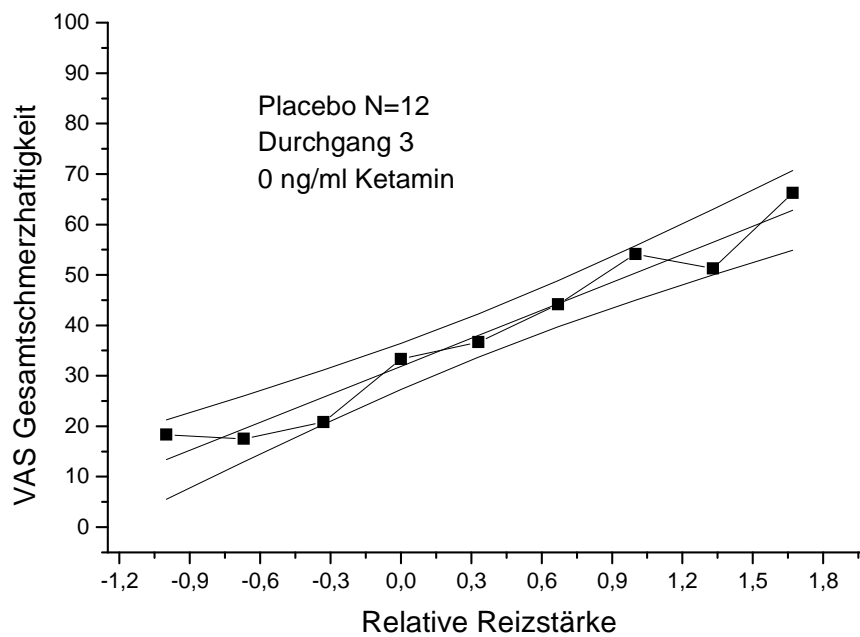


Abb. 6.38: Empirischer Verlauf der Gesamtschmerzhaftigkeit der Placebo-Gruppe in Durchgang 3

Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zu den drei Durchgängen:

Tabelle 6.14: Vergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der visuellen Analogskala Gesamtschmerzhaftigkeit im Vergleich der Gruppen Verum und Placebo in Abhängigkeit zum jeweiligen Durchgang

	T1 ¹	T2 ²	T3 ³
Verum	–	–	–
	X = 43,452	X = 36,557	X = 47,5
	Sd = 28,750	Sd = 28,102	Sd = 27,204
Placebo	-	-	-
	x= 35,54;	x= 34,76;	x= 36,42;
	sd= 25,04	sd= 25,62	sd= 25,39

¹T1 beinhaltet für beide Gruppen keine Ketaminapplikation; ² T2 beinhaltet für die Verum-Gruppe eine Ketaminkonzentration von 30 ng/ml, für die Placebo-Gruppe von 0 ng/ml; ³T3 beinhaltet für die Verum-Gruppe eine ketaminkonzentration von 50 ng/ml, für die Placebo-Gruppe von 0 ng/ml

Die Einschätzungen der Gesamtschmerzhaftigkeit der Reize bei den Probanden der Placebo-Gruppe lagen insgesamt etwas unter den Einschätzungen der Probanden der Verum-Gruppe. Diese Einschätzungen blieben bei den Probanden der Placebo-Gruppe über die drei Durchgänge hinweg relativ konstant.

Es wird ebenfalls deutlich, dass die durchschnittliche Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Reize bei der Verum-Gruppe unter einer Ketaminkonzentration von 30 ng/ml etwas nachließ, unter einer Ketaminkonzentration von 50 ng/ml jedoch wieder einen vergleichbaren Wert zu Durchgang 1 ohne Ketamin aufwies.

.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Haupt- und Interaktionseffekte, die mittels des Mixed Model errechnet wurden.

Tabelle 6.15: *Haupteffekte und Interaktionseffekte der visuellen Analogskala Gesamtschmerzhaftigkeit*

Effekt	Num DF	Den DF	F	P
T_ST	1	560	123,37	<.0001**
T_ST*T_ST	1	428	8,02	0,0048**
T_ST*T_ST*T_ST	1	399	0,92	0,3381
Reizstärke	1	35,3	98,57	<.0001**
Gruppe	1	25,8	4,37	0,0466*
Run	2	543	1,07	0,3428
Reizstärke*Gruppe	1	26,8	4,78	0,0378*
Reizstärke*Run	2	539	0,27	0,7631
Gruppe*Run	2	544	1,43	0,2390
Reizstärke*Gruppe*Run	2	540	0,08	0,9242

Bei der Signifikanzüberprüfung der Mittelwertunterschiede in der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit mittels des Mixed Model in den drei Durchgängen wurde der Reizstärkeeffekt hoch signifikant. Es fanden sich darüber hinaus hochsignifikante lineare und quadratische Effekte der Stimulustemperatur.

Ebenso fand sich ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reizstärke und Gruppe. Die Einschätzungen der Gesamtschmerzhaftigkeit der Reize unterschieden sich signifikant in Abhängigkeit zur Gruppenzugehörigkeit und zur Reizstärke. Wie bereits oben erwähnt, schätzten die Probanden der Placebo-Gruppe über alle drei Durchgänge hinweg die Reize (auch die überschwelligen) als weniger schmerzhaft ein als die Probanden der Verum-Gruppe.

Zusammenfassung

Der hochsignifikante Reizstärkeeffekt bestätigt die Hypothese, dass bei hohen Temperaturen eine höhere Schmerzhaftigkeit der Reize eingeschätzt wird (s. K. 2.3, S. 65).

Die Tatsache, dass die in dieser Studie verabreichte Konzentration von Ketamin nicht zu einer verminderten Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit der Reize führte, deckt sich auch mit der über die drei Durchgänge hinweg relativ stabilen Einschätzung des sensorischen Schmerzes mittels der SES in der Verum-Gruppe (s. K. 6.4.4.1, S. 215).

Der signifikante Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Reizstärke lässt sich nicht auf die Ketaminkonzentration zurückführen, sondern eher auf nicht-kontrollierbare Gruppeneffekte. Die Placebo-Gruppe nahm insgesamt die verabreichten Reize als weniger schmerzhaft wahr als die Probanden der Verum-Gruppe.

Schätzung der VAS-Verläufe

Bei der Schätzung der VAS-Verläufe in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einer Gruppe und dem jeweiligen Durchgang und einer mittleren Schmerzschwelle von 45°C ergaben sich folgende Kurven:

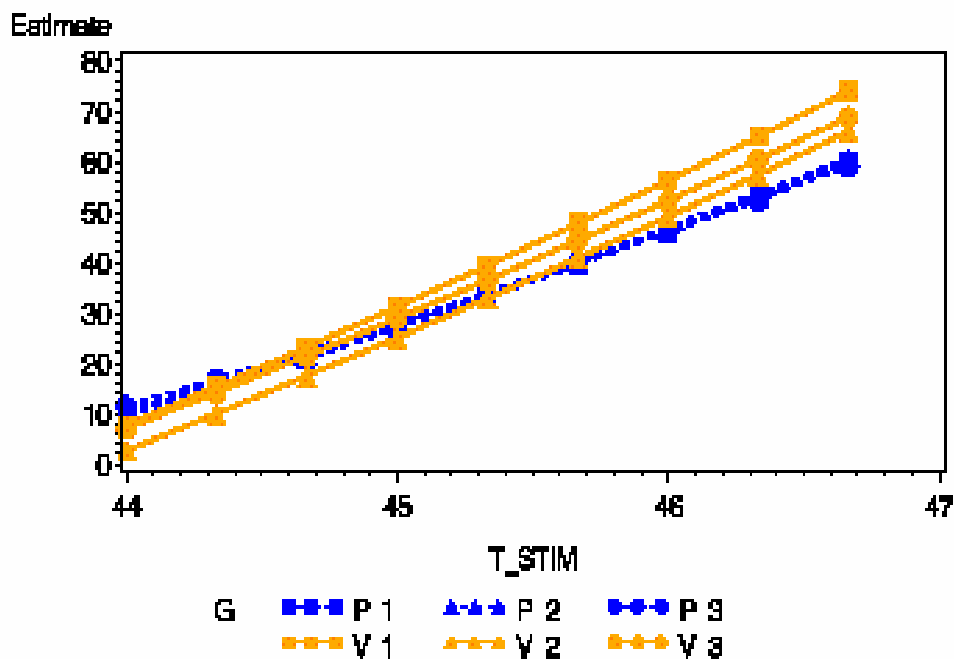


Abb. 6.39: Geschätzte Verläufe von VAS Gesamtschmerzhaftigkeit in Abhängigkeit von Gruppe und Durchgang und einer mittleren Schmerzschwelle von 45°C (Quelle: internes Dokument, 2002). **Erläuterungen:** *T_STIM*: Stimulustemperatur; **P1**: Placebo-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **V1**: Verum-Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin); **P2**: Placebo-Durchgang 2 (0 ng/ml Ketamin); **V2**: Verum-Durchgang 2 (30 ng/ml Ketamin); **P3**: Placebo-Durchgang 3 (0 ng/ml Ketamin); **V3**: Verum-Durchgang 3 (50 ng/ml Ketamin);

Die Steigung der Geraden sowohl in der Verum-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe ist beinahe identisch. Jedoch sieht man den knapp signifikanten Interaktionseffekt zwischen Reizstärke und Gruppe dahingehend, dass die Steigung der Verum-Gruppe in allen drei Durchgängen etwas steiler ausfällt als in der Placebo-Gruppe.

Die Abweichungen zwischen den Gruppen weisen beim Vergleich von Durchgang 1 und Durchgang 2 je einen Trend auf und beim Vergleich zu Durchgang 3 einen auf dem 5%-Niveau signifikanten Unterschied.

Die Verum-Gruppe weist in allen drei Durchgängen im Vergleich zum Mittelwert über die Gesamtpopulation einen steileren Verlauf der subjektiven Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit auf.

Testung ausgewählter Einzelkontraste

Die genauen statistischen Kennwerte und Signifikanzen der numerischen Abweichungswerte in der Steigung der subjektiv eingeschätzten Gesamtschmerzhaftigkeit werden im folgenden Schaubild verdeutlicht:

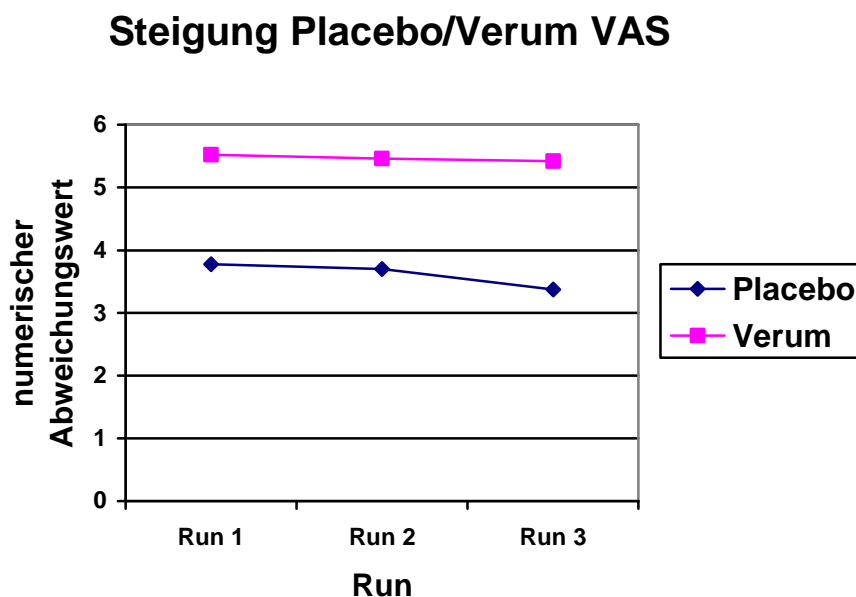


Abb. 6.40: Numerische Abweichungswerte bei den *Steigungsparametern* der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit in *Abhängigkeit* von *Gruppe* und *Durchgang*

Der signifikante Unterschied in der Differenz der Abweichungswerte der Steigungen bei der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit VAS lässt sich am obigen Schaubild nur wenig verdeutlichen.

Entsprechend den geschätzten Verläufen von VAS in Abhängigkeit von Gruppe und Durchgang (s.o.) verlaufen die Einschätzungen der Gesamtschmerzhaftigkeit der Probanden beider Gruppen relativ gleich.

Bei der Testung ausgewählter Effekte ergaben sich folgende Ergebnisse:

Tabelle 6.16: *Testung ausgewählter Effekte (hier: Steigung) der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit*

	DF1	DF2	F	P
Gruppe ges.	6	611	2.30	0,033*
P1-V1	2	611	1.55	0,213
P2-V2	2	611	1.90	0,149
P3-V3	2	611	1.37	0,253
(P1-V1)- (P2-V2)	2	611	4.85	0,008**
(P1-V1)- (P3-V3)	2	611	1.12	0,326
(P2-V2)- (P3-V3)	2	611	1.19	0,3034

Es finden sich ein signifikanter Gruppenunterschied und ein signifikanter Unterschied in der Differenz der Differenzen der Steigungsparameter der Gruppen in Durchgang 1 im Vergleich zu Durchgang 2.

6.4.3 Pharmakologische Kennwerte

6.4.3.1 Blutplasmaspiegel

Die Ketaminkonzentrationen im Blut der Probanden aus der Verum-Gruppe nach Verabreichung von 30 ng/ml bzw. 50 ng/ml entsprachen nicht bei allen Blutproben den erwarteten Werten. Teilweise lagen die Plasmakonzentrationen weit über den maximal erwarteten 50 ng/ml Blutplasmakonzentration und teilweise lagen die Werte weit unterhalb der erwarteten Werte. Diese Inkonsistenz lässt sich eventuell mit der individuell unterschiedlich langen Eliminierungszeit von Ketamin erklären. Bei manchen Probanden könnte es zu einer Summierung der Dosierungen von 30 ng/ml mit denen von 50 ng/ml gekommen sein, nämlich dann, wenn die Eliminierung des Ketamin bei ihnen länger brauchte als der jeweilige Durchgang dauerte. Ebenso könnte auch eine verzögerte Absorption des Ketamin im Blut dazu führen, dass die Werte weit unter den erwarteten Werten lagen.

Die Tatsache, dass auch im Blut der Placebo-Probanden Ketaminkonzentrationen gefunden worden waren, lässt sich nur mit Verunreinigungen bei der Pipettierung im Labor erklären, da die Probanden der Placebogruppe zu keinem Zeitpunkt der Untersuchung Ketamin verabreicht bekamen. Eine Tabelle mit den tatsächlich gefundenen Blutplasmakonzentrationen aller Probanden der Studie zur Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden findet sich im Anhang.

Die Kinetikberechnung und genaue Dosierung von Ketamin erfordert somit noch weitere Studien, um zu gewährleisten, dass auch genau die Mengen an Ketamin im Blut vorgefunden werden, die zuvor verabreicht wurden.

6.4.4 Subjektive Schmerzempfindung

6.4.4.1 Schmerzempfindungsskala SES

Die in dieser Studie verabreichte Dosierung des NMDA-Antagonisten Ketamin hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Wahrnehmung der sensorischen Komponente des Schmerzes. Sie scheint jedoch zu einer- wenn auch nicht signifikanten, so doch im Trend vorhandenen - Verminderung der affektiven Schmerzkomponente unter einer Ketaminkonzentration von 50 ng/ml zu führen. Die Empfindungsstärke des Schmerzes veränderte sich nicht unter der höchsten Ketaminkonzentration, jedoch die Bewertung dieses Schmerzes in ihrer aversiven Affektivität.

Die Probanden der Verum-Gruppe empfanden den Schmerz in Durchgang 3 noch als genauso schmerzhaft, jedoch veränderte sich die Bewertung des Schmerzempfindens in der Richtung, dass die Probanden unter der höchsten Ketaminkonzentration dem Schmerz weniger Bedeutung beimaßen.

Schmerzhaft Reize wurden unter der in dieser Arbeit höchsten Ketaminkonzentration nicht so aversiv erlebt wie unter der Bedingung ohne Ketaminapplikation.

Die Schmerzempfindungsskala (SES) (s. K. 6.2.1, S. 158) wurde den Probanden sowohl in der Verum - als auch in der Placebo-Gruppe unter der 0 ng/ml-Bedingung (Durchgang/trial1) und der 50 ng/ml-Bedingung (Durchgang/trial 3) dargeboten.

Im Intergruppenvergleich zwischen den Dimensionen 1 (affektiver Schmerz) und 2 (sensorischer Schmerz) in der Verum-Gruppe zeigte sich, dass unter der 0 ng/ml - Ketaminkonzentration der affektive Schmerz stärker wahrgenommen wurde als unter der 50 ng/ml - Ketaminkonzentration. Daneben nahm die Wahrnehmung der sensorischen Komponente des Schmerzes bei zunehmender Ketaminkonzentration nicht ab.

Diese Ergebnisse entsprechen auch den Äußerungen der Probanden aus der Verum-Gruppe, dass der Schmerz zwar immer noch stark sei, ihnen aber unter der höchsten Ketaminkonzentration (50 ng/ml) nun einfach egal sei.

Affektiver Schmerz

Tabelle 6.17: Gruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der affektiven Schmerzkomponente der SES in Abhängigkeit der Ketaminkonzentration .

	Affekt. Trial 1	Affekt. Trial 3
Verum	– X= 24,9; SD= 9,17	– X= 22,9; SD= 10,0
Placebo	– X= 24,0; SD= 6,0	– X= 23,8; SD= 7,0

Erläuterungen: Trial 1: 0 ng/ml (V/P); Trial 3: 50 ng/ml (V); 0 ng/ml (P);

In der folgenden Darstellung finden sich die Mittelwerte der beiden Gruppen in einem Schaubild verdeutlicht. Das Schaubild enthält die Dimension „affektiver Schmerz“ der SES in Durchgang 1 (beide Gruppen erhalten kein Ketamin) und in Durchgang 3 (Verum-Gruppe erhält 50 ng/ml Ketamin und Placebo-Gruppe erhält 0 ng/ml Ketamin).

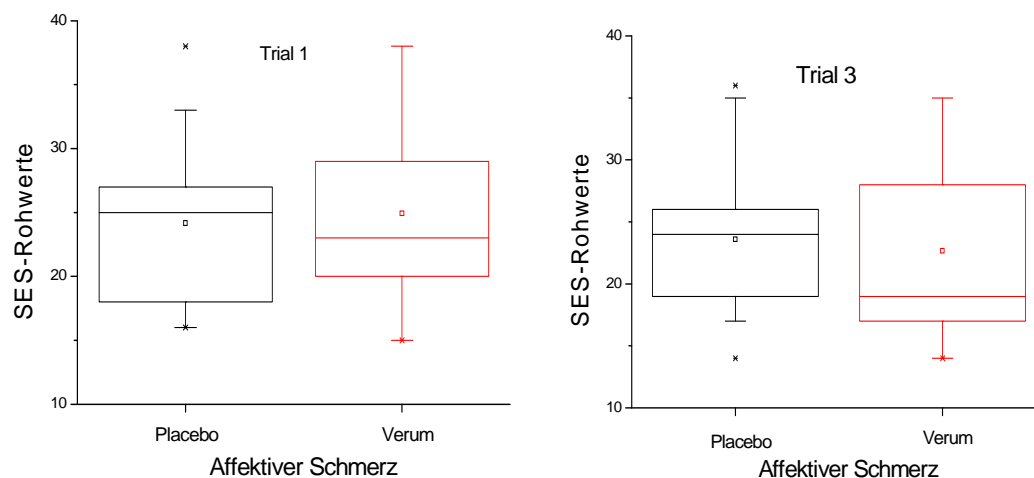


Abb. 6.41: Gruppenvergleich der Mittelwerte der Dimension „Affektiver Schmerz“ aus der SES in Durchgang 1 ohne Ketaminapplikation bei den Gruppen Verum und Placebo und Durchgang 3 (50 ng/ml (V); 0 ng/ml (P)).

Unter der höchsten Ketaminkonzentration (Durchgang 3 in der Verum-Gruppe) ist deutlich ein Trend zur Verminderung des affektiven Schmerzes in der Verum-Gruppe zu erkennen.

Sensorischer Schmerz

Die folgende Tabelle enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der Dimension „sensorischer Schmerz“ der SES im Gruppenvergleich in Durchgang 1 (keine Gruppe erhält Ketamin) und in Durchgang 3 (Verum-Gruppe erhält 50 ng/ml Ketamin und Placebo-Gruppe erhält kein Ketamin).

Tabelle 6.18: Gruppenvergleich der Mittelwerte und Standardabweichungen der sensorischen Schmerzkomponente der SES in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration

	Sensor. Trial 1	Sensor. Trial 3
Verum	— X= 20,05; SD= 5,8	— X= 20,15; SD= 6,6
Placebo	— X= 20,19; SD= 1,9	— X= 20,12; SD= 3,6

Erläuterungen: Trial 1: 0 ng/ml (V/P); Trial 3: 50 ng/ml (V) 0 ng/ml (P);

Das nachfolgende Schaubild stellt die Mittelwerteverteilung der beiden Gruppen in der Dimension „sensorischer Schmerz“ dar:

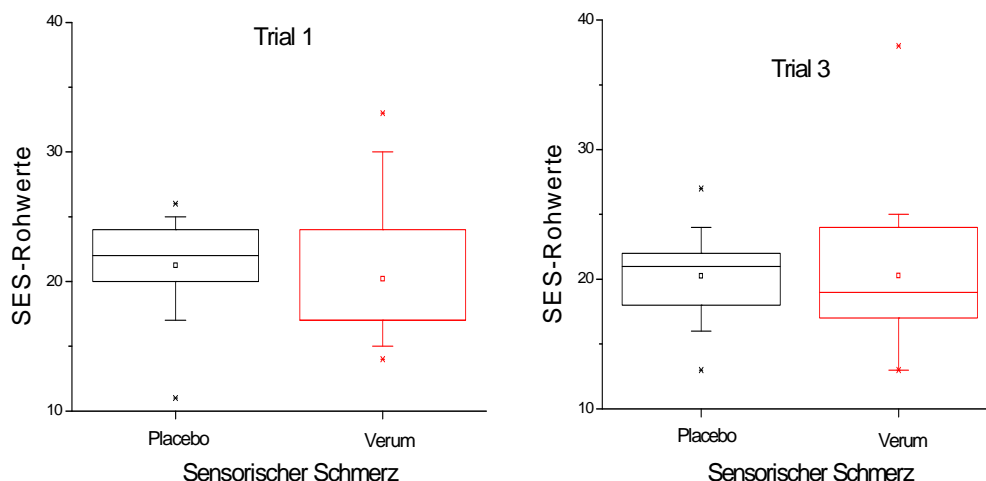


Abb. 6.42: Gruppenvergleich der Gruppen Placebo und Verum in der Dimension „Sensorischer Schmerz“ der SES im 1. Durchgang (Trial 1: 0 ng/ml V/P) und im 3. Durchgang (Trial 3: 50 ng/ml (V); 0 ng/ml (P)).

Signifikanzüberprüfung:

Bei der nachfolgenden Berechnung einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign (MANOVA) wurde der Unterschied zwischen den Einschätzungen des affektiven Schmerzes der Verum-Gruppe zwischen Durchgang 1 (0 ng/ml Ketamin) und Durchgang 3 (50 ng/ml Ketamin) nicht signifikant. Bei der Berechnung einer mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholungsdesign (MANOVA) ergaben sich beim Vergleich der Werte beider Gruppen in der SES-Dimension „sensorischer“ Schmerz keine signifikanten Unterschiede.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Werte aus der Überprüfung einer Signifikanz auf dem 5%-Niveau aus der MANOVA-Berechnung für unabhängige Stichproben mit Messwiederholungen.

Tabelle 6.19: Signifikanzen des Intergruppenvergleiches Verum-Placebo in den SES-Dimensionen affektiver Schmerz und sensorischer Schmerz in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration (Trial 1=0 ng/ml; Trial 3= 50 ng/ml)

	Affektiver S.	Affektiver S.	Sens.S.	Sens. S.
	Trial 1	Trial 3	Trial 1	Trial 3
Placebo/ Verum	F;p<0,81	F;p<0,78	F;p<0,27	F;p<0,99

Zusammenfassung:

Die Hypothese, dass sich sowohl die affektive als auch die sensorische Komponente des stärksten Reizes unter den verabreichten Ketamindosierungen signifikant verändern, konnte nicht bestätigt werden. Es findet sich im Trend eine Reduktion der aversiven Komponente des am schmerzhaftesten empfundenen Reizes unter der Verum-Bedingung.

Dieses Ergebnis ist, obwohl nur im Trend vorhanden, unter dem Gesichtspunkt sehr wichtig, dass Chronifizierungsprozesse immer auch mit Bewertung des schmerzhaften Geschehens in Zusammenhang gesehen werden müssen.

Die Abkoppelung des eigentlichen physischen Auslösers von der Aversivität eines Reizes findet unter Ketamin genau gegenläufig statt. Es kommt nicht zu einer Überbewertung des Schmerzes, sondern eher zu einer Unterbewertung des Schmerzes. Dies ließe bei weiterführenden klinischen Studien den Rückschluss zu, dass durch eine Umbewertung des Schmerzgeschehens letztendlich mehr Lebensqualität und weniger Schonverhalten der chronisch Schmerzkranken zu erwarten wäre.

6.4.5 Nebenwirkungen

6.4.5.1 Träume und Halluzinationen

Die Ergebnisse belegen ein minimales Auftreten von Träumen unter den Ketaminkonzentrationen von 30 ng/ml und 50 ng/ml, das jedoch nicht signifikant wurde ($p > 0,71$). Träume nahmen in der Verum-Gruppe unter der 30 ng/ml-Ketaminkonzentration zu, die Häufigkeit von Träumen nahm jedoch wieder unter der 50 ng/ml-Ketamindosierung etwas ab.

Ähnlich verhielt es sich mit den Halluzinationen. Unter der mittleren Ketaminkonzentration fand sich eine minimale Zunahme an Halluzinationen. Auch diese wurden bei der Signifikanzüberprüfung mittels des Wilcoxon-Test für abhängige Stichproben nicht signifikant ($p > 0,83$).

Bei der Auswertung der VAS Nebenwirkungen wurde ausschließlich ein Vergleich der Nebenwirkungen der Probanden aus der Verum-Gruppe in Abhängigkeit der drei unterschiedlichen Ketaminkonzentrationen vorgenommen, da Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe für diese Studie nicht interessierten. Die VAS Nebenwirkungen erfasste das Auftreten von Träumen und von Halluzinationen in Abhängigkeit der jeweiligen Ketaminkonzentration.

Da allgemein wenige Probanden während der Untersuchung Träume hatten und diese auch nicht häufig auftraten, wurde zur Veranschaulichung der Ergebnisse die Skala der subjektiven Einschätzungen von 100 auf 60 gekürzt. Unterschiede in den Skalen Träume und Halluzinationen hätten sich sonst kaum abbilden lassen. Es wurde kein Wert über 60 auf der VAS Nebenwirkungen erreicht.

Aufgrund der minimalen Ausprägungen der Nebenwirkungen und Halluzinationen befinden sich die Darstellungen der Ausprägungen mittels Tabelle im Anhang.

Zusammenfassung:

Die Hypothese, dass die in der vorliegenden Studie verabreichten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin zu keinem signifikanten Anstieg von Träumen bzw. Halluzinationen führen wird, konnte bestätigt werden.

Die minimale Zunahme von Träumen unter der Ketamindosierung von 30 ng/ml sich nicht mit der Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin erklären, sondern vielmehr mit einem „normalen“ Maß an Tagträumen.

Die kurze Zunahme der Halluzinationen unter der mittleren Dosierung lässt sich vermutlich auf die Erwartung eines Geschehens- entsprechend der Instruktion (s.Anhang)- unter der Ketamingabe erklären.

6.4.5.2 Subjektive Befindlichkeit

Es finden sich keine signifikanten Beeinträchtigungen des Befindens unter den in der vorliegenden Studie verabreichten Ketamindosierungen.

Die Probanden der Verum-Gruppe weisen im Trend insgesamt eine höhere Aufregung und ein schlechteres Befinden im 1. Durchgang im Vergleich zum 2. Durchgang auf. Im 2. Durchgang lässt die Aufregung etwas nach und das Befinden verbessert sich, im 3. Durchgang nimmt die Aufregung wieder etwas zu und das Befinden verschlechtert sich leicht.

Bei der Auswertung der beiden Skalen Aufregung und Befinden der VAS Subjektive Befindlichkeit wurde nur ein Vergleich innerhalb der Verum-Gruppe vorgenommen, da vor allem interessierte, ob die Zunahme der Ketaminkonzentration einen Einfluss auf die Aufregung und das Befinden der Probanden hatte. Bei der Auswertung der Skalen Fühlen 1 (Aufregung) und Fühlen 2 (Befinden) (s. K. 6.2.2, S. 160) zeigte sich, dass die Aufregung der Probanden der Verum-Gruppe von der 0 ng/ml-Bedingung zur 30 ng/ml-Bedingung deutlich nachlässt, was darauf hindeutet, dass die Probanden mit dem Setting und der Prozedur vertraut wurden und das – eventuell Aufregung verursachende - Neuartige der Situation genommen war. In der 50 ng/ml-Bedingung nimmt die Aufregung der Probanden wieder etwas zu, was mit der erhöhten Ketaminkonzentration und

der damit verbundenen Nebenwirkungen, wie z.B. körperliche Sensationen wie Schwindel oder Müdigkeit erklärt werden kann.

Das Befinden der Probanden in der Verum-Gruppe bessert sich von der 0 ng/ml-Bedingung zur 30 ng/ml-Bedingung merklich, verschlechtert sich jedoch wieder in der 50 ng/ml-Bedingung. Auch hier ist zu vermuten, dass die Probanden unter der erhöhten Dosierung des Ketamin und dessen Wirkung auf ihr körperliches Befinden sich insgesamt etwas unwohler fühlten.

Die nachfolgende Tabelle enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der VAS Subjektive Befindlichkeit in den Dimensionen „Aufregung“ und „Fühlen“ der Verum-Gruppe in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration:

Tabelle 6.20: Mittelwerte und Standardabweichungen in der Verum-Gruppe der VAS Subjektive Befindlichkeit in Abhängigkeit der Ketaminkonzentration

Verum

	0 ng/ml	30 ng/ml	50 ng/ml
VAS Aufregung	– X = 22 Std. = 17,8	– X = 17,9 Std. = 14,7	– X = 18,5 Std. = 21,3
VAS Befinden	– X = 23,1 Std. = 15,7	– X = 17,2 Std. = 10,6	– X = 16,9 Std. = 13,1

Die nachfolgenden Abbildungen verdeutlichen die Veränderungen der Aufregung und des Befindens der Probanden aus der Verum-Gruppe im Überblick über die 3 Ketaminkonzentrationen. Es sei nochmals daran erinnert, dass sich die Skala 1 (Aufregung) zwischen den Polen 0 = sehr ruhig und 100 = sehr aufgeregt und die Skala Fühlen 2 (Befinden) sich zwischen den Polen 0 = sehr gut und 100 = sehr schlecht bewegten. Je höher ein Wert in den entsprechenden Skalen ausfiel, umso größer war die Aufregung und umso schlechter fühlte sich der Proband.

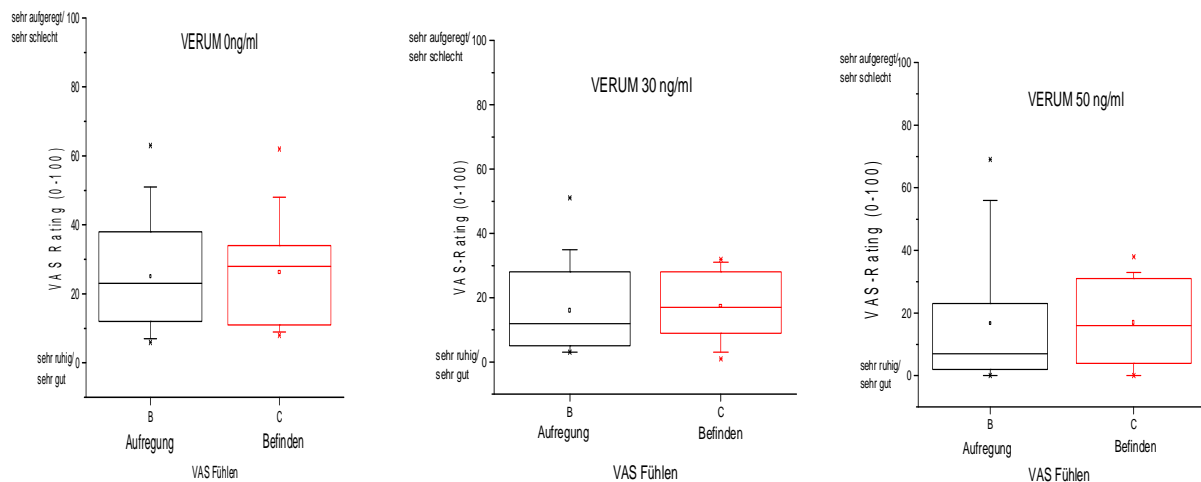


Abb. 6.43: Die Mittelwerte der Skalen Aufregung und Befinden aus der VAS Subjektive Befindlichkeit in der Gruppe Verum in den Durchgängen 1-3

Bei der Signifikanzüberprüfung der Mittelwerte mittels des Wilcoxon-Tests für abhängige Stichproben wurden weder die Werte zur Aufregung der Probanden noch die Werte zum Befinden der Probanden der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration signifikant.

Zusammenfassung:

Die Ergebnisse zeigen, dass sich die Aufregung der Probanden und ihre subjektive Befindlichkeit zwar im Laufe der drei Durchgänge im Rahmen des Experimentes etwas veränderten, diese Veränderungen jedoch nicht systematisch mit der Verabreichung des Ketamin in Zusammenhang zu stehen schienen. Starke subjektive Beeinträchtigungen des Befindens bzw. eine gesteigerte Aufregung sind unter den verabreichten Ketamindosierungen nicht zu erwarten. Die Hypothese, dass die in der Hauptstudie verabreichten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin das Befinden der Probanden nicht signifikant verschlechtern, konnte bestätigt werden. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf das Ziel einer Anwendung des NMDA-Antagonisten Ketamin bei chronischen Schmerzpatienten von Bedeutung. Chronische Schmerzen beinhalten naturgemäß bereits eine Beeinträchtigung der Befindlichkeit. Es wäre zu erwarten, dass ein Medikament, das die Befindlichkeit der Patienten zusätzlich beeinträchtigen würde, wenig Akzeptanz bei den Patienten finden würde.

6.4.5.3 Reaktionszeiten

Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede der Reaktionszeiten beider Gruppen. Auch bei der höchsten Ketamindosierung von 50 ng/ml (3. Durchgang) unter der Verum-Bedingung fielen die Reaktionszeiten der Verum-Gruppe nicht signifikant schlechter aus als die Reaktionszeiten der Probanden aus der Placebo-Gruppe.

Um den Einfluss des NMDA-Antagonisten Ketamin auf die Reaktionszeiten der Probanden zu untersuchen, wurden die Reaktionszeiten der Probanden aus der Verum-Gruppe mit den Reaktionszeiten der Probanden aus der Placebo-Gruppe verglichen. Die Erfassung der Reaktionszeiten erfolgte über einen Reaktionstest am Laptop (s. K. 6.2.4, S. 162).

Die zehn Reaktionszeitwerte, die pro Proband und Durchgang erhoben worden waren, wurden gemittelt und zur Signifikanzüberprüfung wurde anschließend der nonparametrische U-Test nach Mann-Whitney zum Vergleich unabhängiger Stichproben durchgeführt. Es wurden die Reaktionszeitmittelwerte der Verum-Gruppe in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration mit den Reaktionszeitmittelwerten der Placebo-Gruppe je Durchgang verglichen.

Die graphische Darstellung zeigt, dass zwischen der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe in den Reaktionszeiten in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration bzw. dem jeweiligen Durchgang kein wesentlicher Unterschied bestand.

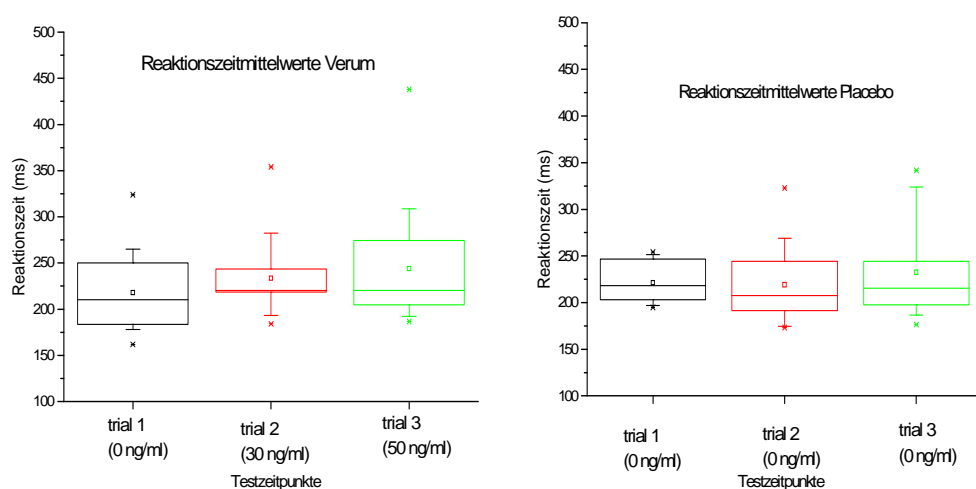


Abb. 6.44: Reaktionszeitmittelwerte (gemessen in ms) in Abhängigkeit von der Ketaminkonzentration der Verum-Gruppe und der Placebo-Gruppe.

In der nachfolgenden Tabelle finden sich die Ergebnisse zur Signifikanzüberprüfung eines Gruppenunterschiedes mittels dem U-Test für unabhängige Stichproben.

Tabelle 6.21: U-Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben beim Vergleich der Reaktionszeitmittelwerte der Gruppen Verum und Placebo

Reaktionszeit:

	T1	T 2	T 3
Vergleich	Z-Approx.	Z-Approx.	Z-Approx.
Placebo	-0,122	-1,516	-1,098
Verum	P>0,90	P> 0,12	P> 0,27

Erläuterungen: **T1:** Durchgang 1: 0 ng/ml Ketamin/Verum u. Placebo;
T2: Durchgang 2: 30 ng/ml Ketamin/Verum; 0 ng/ml Ketamin bei Placebo;
T3: Durchgang 3: 50 ng/ml Ketamin/Verum; 0 ng/ml Ketamin bei Placebo.

Zusammenfassung:

Aus den Ergebnissen lässt sich ableiten, dass unter den in meiner Studie verabreichten Dosierungen von 30 ng/ml und 50 ng/ml des NMDA-Antagonisten Ketamin keine signifikante Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens der Probanden im Vergleich zum Reaktionsvermögen der Probanden ohne Ketamin vorliegt. Die Hypothese, dass die in der vorliegenden Arbeit verabreichten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin keine Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens hervorrufen, konnte bestätigt werden. Dies ist im Hinblick auf eine Verabreichung des Ketamin bei chronisch Schmerzkranken ein äußerst wichtiges Ergebnis. Beeinträchtigungen des Reaktionsvermögens würden die Patienten in ihrem Alltag stark behindern und einschränken (z.B. in Bezug auf ihre Mobilität) und somit eventuell zu einer niedrigen Compliance führen.

6.4.6 Psychologische Moderatorvariablen

6.4.6.1 Ängstlichkeit und Depressivität

Die Sensibilisierungskennwerte in dieser Arbeit sind nicht durch psychologische Variablen wie einer stark ausgeprägten Ängstlichkeit oder Depressivität der Probanden beeinflusst worden.

Beim Gruppenvergleich Placebo versus Verum mit Hilfe des U -Tests nach Mann & Whitney für unabhängige Stichproben ergaben sich keine signifikanten Unterschiede in den Moderatorvariablen Ängstlichkeit und Depressivität.

Bei der Erfassung der Moderatorvariablen Ängstlichkeit (erhoben mit dem STAI-X2) und Depressivität (erhoben mit der ADS-Kurzform) (s. K. 3.4, S. 95) wurde kein Wert außerhalb des Normbereiches (s. K. 3.4, S. 95) beider Tests ermittelt. Es befand sich somit kein Proband in der Stichprobe, dessen Werte auf eine klinische Ausprägung seiner Ängstlichkeit bzw. Depressivität hingewiesen hätten. Aufgrund der Moderatorvariablen musste kein Proband aus der Untersuchung ausgeschlossen werden. Trotzdem fand sich eine große Streuung der Werte.

Nach Berechnung der Mittelwerte und Standardabweichungen wurde eine Signifikanzüberprüfung der Ergebnisse mittels des U -Test nach Mann-Whitney für unabhängige Stichproben vorgenommen.

Die folgenden Schaubilder verdeutlichen die Rohwerteverteilung der beiden Gruppen in den Moderatorvariablen Ängstlichkeit und Depressivität.

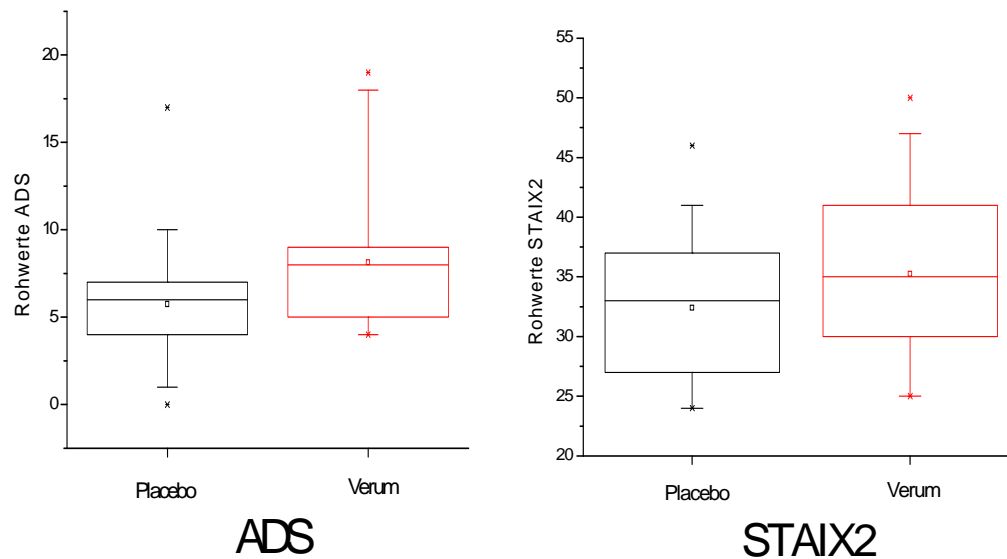


Abb. 6.45: Verteilung der Rohwerte von ADS (linkes Schaubild) und STAI-X2 (rechtes Schaubild) im Gruppenvergleich

Bei einem Mittelwertevergleich zeigte sich, dass die Werte der Probanden der Verum-Gruppe im ADS höher lagen als die Werte der Probanden aus der Placebo-Gruppe. Es befanden sich in der Verum-Gruppe die etwas ängstlicheren Probanden.

Die nachfolgende Tabelle verdeutlicht die Mittelwerte und die Standardabweichungen der beiden Gruppen in den Moderatorvariablen Ängstlichkeit und Depressivität.

Tabelle 6.22: Mittelwerte und Standardabweichungen in den Moderatorvariablen Depressivität (ADS) und Ängstlichkeit (STAI X2)

	ADS	STAI X2
Verum	— X= 8,36; SD= 4,8	— X= 35,21; SD= 7,85
Placebo	— X= 5,14; SD= 3,44	— X= 31,57; SD= 6,68

Bei der statistischen Überprüfung der Mittelwerte mittels des U -Tests und einer Festlegung des Signifikanzniveaus auf 5% ergab sich kein signifikanter Unter-

schied zwischen den Gruppen in den Moderatorvariablen Ängstlichkeit und Depressivität.

Tabelle 6.23: Vergleich der Gruppen Verum und Placebo in den Moderatorvariablen Depressivität und Ängstlichkeit

	ADS	STAI-X2
P (Sign.)	P> 0,13	P> 0,30
U-Test		
Verum vs.		
Placebo		

Erläuterungen: Signifikanzen aus dem U-Test für unabhängige Stichproben bei einer Festlegung des Signifikanzniveaus auf 5%.

6.4.7 Überblick über die Ergebnisse der Hauptsudie

Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden

(1) Bei der perzeptiven Sensibilisierung, die mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur gemessen wurde, reagierten die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch dosisabhängig sensitiv auf die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin, so dass eine Reduktion der Sensibilisierung stattfand.

(2) Die individuellen Schmerzschwellen der Probanden hatten einen signifikanten Einfluss auf die subjektiven Sensibilisierungsparameter ΔE und ΔT .

Es fanden sich lineare, quadratische und kubische Reizstärkeeffekte.

(3) Die Sensibilisierungskennwerte der Verum - und Placebo-Gruppen unterschieden sich signifikant unter der 50 ng/ml Ketaminkonzentration. Obwohl sich die Sensibilisierung auch unter der Ketaminkonzentration von 30 ng/ml innerhalb der Verum-Gruppe signifikant reduzierte, fand sich im 2. Durchgang kein signifikanter Gruppeneffekt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass in der Placebo-Gruppe in Durchgang 2 ein Placeboeffekt auftrat. Dieser Placeboeffekt hob sich in Durchgang 3 jedoch wieder auf.

(4) Es fand sich ein bei der perzeptiven Sensibilisierung signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reizstärke, Ketaminkonzentration und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe.

(5) Es besteht ein hochsignifikanter, gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (VAS) und der Stärke eines Reizes. Starke, überschwellige Reize wurden schmerzhafter eingeschätzt als schwache, unterschwellige Reize.

(6) Bei der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit besteht ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppenzugehörigkeit und Reizstärke. Die Werte der Placebo-Gruppe liegen über alle drei Durchgänge niedriger als die der Verum-Gruppe.

(7) Der NMDA-Antagonist Ketamin hat in den in der vorliegenden Studie verabreichten Dosierungen keinen Einfluss auf die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit. Ein Reiz wird unter dem Einfluss von Ketamin insgesamt nicht als weniger schmerzhaft wahrgenommen.

(8) Der NMDA-Antagonist Ketamin hat in den in der vorliegenden Studie verabreichten Dosierungen keinen signifikanten Einfluss auf das Reaktionsvermögen der Probanden.

(9) Die in dieser Arbeit verwendeten Dosierungen des NMDA-Antagonisten Ketamin führen zu keiner signifikanten Beeinträchtigung der Befindlichkeit, noch führten sie zu einem signifikanten Anstieg von Nebenwirkungen in Form von Träumen oder Halluzinationen.

6.5 Zusammenfassung und Diskussion

Vor der Diskussion der Ergebnisse der pharmakologischen Studie, soll noch einmal deutlich darauf hingewiesen werden, dass in der vorliegenden Arbeit subjektive Daten von Einzelpersonen erhoben wurden.

Der Schwerpunkt der gesamten Studie liegt auf der Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung, also einer subjektiv wahrgenommenen Empfindungsveränderung über die Zeit während tonischer Hitzeschmerzreizung.

Mit der bereits validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur wurde ein Reizparadigma angewandt, bei dem die Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten unterschiedliche subjektive Einschätzungen vornehmen mussten.

Somit ist zu erwarten, dass sich in den Daten die rein subjektiven Einschätzungen der Probanden widerspiegeln und somit keine absolut homogenen Ergebnisse vorliegen werden.

Obwohl subjektive Einschätzungen erhoben wurden, konnten signifikante Haupteffekte beider Sensibilisierungsparameter bei diversen statistischen Vergleichen gefunden werden.

Der Zusammenhang zwischen Sensibilisierungsprozessen und chronischen Schmerzverläufen konnte in der Literatur bereits gut belegt werden (Kleinböhl, 1999). Ziel meiner Arbeit war es, Schmerzsensibilisierung mittels der psychophysikalische Methode der Dualen Sensibilisierungsprozedur messbar zu machen und sie mittels eines NMDA-Antagonisten zu verändern.

Gelänge es, mit Hilfe des NMDA-Antagonisten Ketamin die Schmerzsensibilisierung zu reduzieren, so wäre das Vorhandensein eines spinalen „wind-up“ belegt.

Das tonische Reizmodell, das in der vorliegenden Arbeit mittels der Dualen Sensibilisierungsprozedur angewandt wurde, entspricht am ehesten den Gegebenheiten einer chronischen Schmerzerkrankung (Kleinböhl, 1999), da mittels der tonischen Hitzeschmerzreizung eine dauerhafte Schmerzreizung simuliert werden kann, die jedoch im gewählten Zeitfenster nicht zu irreversiblen Veränderungen am Rezeptor führt (Woolf und Salter, 2000). Es darf jedoch aus unten ausführlich aufgeführten Gründen nicht automatisch von einer experimentell induzierten Schmerzsensibilisierung auf die Ausbildung einer Schmerzchronifizierung geschlossen werden.

1 Reagieren die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch dosisabhängig sensitiv auf die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin, so dass eine Reduktion der Sensibilisierung eintritt?

Bei der perzeptiven Sensibilisierung, die mit der Dualen Sensibilisierungsprozedur gemessen wurde, wird erwartet, dass die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch dosisabhängig sensitiv auf die Gabe von NMDA-Rezeptor-Antagonisten reagieren, so dass eine Reduktion der Sensibilisierung stattfindet. Zur Erinnerung: Die Erfassung der perzeptiven Sensibilisierung erfolgte mit Hilfe der Dualen Sensibilisierungsprozedur. Auf der Basis der vor Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur erhobenen individuellen Schmerzschwellen basierten die folgenden neun Festreize, die dem Probanden am Thenar der nicht dominanten Hand appliziert wurden (s. K. 3.3.2, S. 85). Der Proband, der nicht darüber informiert war, dass die Temperatur über die Zeit konstant gehalten wurde, schätzte nach der tonischen Hitzeschmerzreizung ein, ob sich die Schmerzempfindung am Reizort verstärkt oder nachgelassen hatte. Die nach der Reizung erfolgte subjektive Einschätzung einer Temperaturveränderung des Probanden entsprach somit ausschließlich dem subjektiven Empfinden des Probanden.

Neu an den vorliegenden Studien ist der ausschließliche Fokus auf die perzeptive Sensibilisierung. Die bisher in der Literatur untersuchten statischen Sensibilisierungsparameter (s. K. 1.3.2, S. 37) konnten keine „dynamischen“ Veränderungen in der Schmerzwahrnehmung abbilden. Bei den spinalen Sensibilisierungsprozessen („wind-up“) ist jedoch davon auszugehen, dass es sich genau um einen dynamischen Anpassungsprozess bei tonischer Hitzeschmerzreizung bzw. repetitiver Reizung handelt. Die Fokussierung auf die Änderung einer Empfindung während tonischer Reizung anstatt der Erfassung der durchschnittlichen Intensität eines Reizes sollte der subjektiven Abbildung des physiologischen „wind-up“-Prozesses näher kommen. Die Blockade der NMDA-Ionenkanäle mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin während einer tonischen Hitzeschmerzprozedur, wie in dieser Arbeit vorgenommen, liefert dann bei Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung einen Beweis für den durch NMDA-Ionenkanäle unterstützten physiologischen „wind-up“.

Neu an der vorliegenden Arbeit ist auch die Untersuchung der Wirkung des NMDA-Antagonisten Ketamin auf die Sensibilisierung der Probanden in zwei unterschiedlichen Dosierungen unter den ansonsten konstant gehaltenen Untersuchungsparametern.

Um unabhängig von psychologischen Urteils- und Motivationsfaktoren ausschließlich die subjektiv wahrgenommene Empfindungsveränderung einer Person über eine tonische Reizung hinweg zu erhalten, wurde ein „nicht-wissendes“ Verfahren verwendet. Das heißt, dass der Proband nicht darüber informiert wurde, dass die Temperatur über die Zeit konstant gehalten wurde. Severin et al. (1985) verwendete als erster ein solches „unwissendes“ Verfahren.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Methode der Dualen Sensibilisierung ist eine Weiterentwicklung des beschriebenen Herstellungsverfahrens von Severin et al. (1985), bei der gleichzeitig ein Verhaltens- und Empfindungsmaß der Änderung des sensorischen Signals während tonischer Reizung erhoben werden, und zwar beide indirekt (im "unwissenden") Verfahren und damit unverzerrt von sekundären Urteils- und Motivationsprozessen. Dazu wurden umfangreiche Parameterstudien durchgeführt, die zur Behebung zahlreicher Mängel von Durchführung und Instruktion führten (Möltner, 1993). Mein Ziel bei der Anwendung dieses Verfahrens war es, Aspekte der Reizverarbeitung messbar zu machen. Mit dieser verbesserten Methodik wurden tatsächlich zum ersten Mal charakteristische Unterschiede in der sensorisch - perzeptiven Schmerzreizverarbeitung von chronischen Schmerzpatienten gegenüber Gesunden und Kontrollpatienten gefunden, nämlich eine erhöhte "Sensibilisierungsneigung" bei tonischer Reizung, die unabhängig von den - unveränderten - Schmerzschwellen war (Hemmer et al., 1993; Kleinböhl et al., 1993; Kleinböhl, 1996, Kleinböhl et al., 1999; Kleinböhl, 2003).

Mit dem bereits klinisch validierten Verfahren der Dualen Sensibilisierungsprozedur konnte somit eine Operationalisierung der perzeptiven Sensibilisierung vorgenommen werden (Kleinböhl, 1996).

2 Unterscheidung der Gruppen Placebo und Verum in der perzeptiven Schmerzsensibilisierung über die drei Durchgänge hinweg

Die Hypothese (s. K. 2.3, S. 65), dass die Sensibilisierung der Probanden der Verum-Gruppe mit zunehmender Ketaminkonzentration abnimmt, während die Sensibilisierung der Placebo-Gruppe über alle drei Durchgänge hinweg konstant bleibt, konnte bestätigt werden.

Bei der perzeptiven Sensibilisierung reagierten die Kennwerte der Sensibilisierung im Humanversuch dosisabhängig sensitiv auf die Gabe des NMDA-Antagonisten Ketamin, so dass eine Reduktion der Sensibilisierung stattfand. Es war zu erwarten, dass gesunde Probanden bei unterschwelligen Reizen adaptieren und bei überschwelligen Reizen sensibilisieren würden (Kleinböhl, 1996). Diese Beobachtung konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. In Bezug auf eine Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung interessierten somit die überschwelligen Reize bei der Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin.

Die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin in den in dieser Arbeit verwendeten Dosierungen führte in der Verum-Gruppe zu einer signifikanten Reduktion der Sensibilisierung. Mit zunehmender Dosierung sank die Sensibilisierung der Probanden. Die Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung fand sich in einer Abflachung der Sensibilisierungskurve der Verum-Gruppe unter der 30 ng/ml – Konzentrationsbedingung im Vergleich zur 0 ng/ml - Konzentrationsbedingung. Diese reduzierte Steilheit der Sensibilisierungskurve verstärkte sich noch leicht unter der 50 ng/ml -Konzentrationsbedingung.

Bei der Erfassung der Sensibilisierungsparameter verhielten sich die Probanden der Placebo-Gruppe überraschenderweise in Durchgang 2 wie die Probanden der Verum-Gruppe. Die Sensibilisierung in Durchgang 2 nahm bei beiden Gruppen ab und die Temperatur wurde bei der Wiederherstellung der zuvor eingepprägten Ausgangstemperatur weniger steil herunter geregelt als in den Durchgängen 1 und 3. In Durchgang 3, in dem die Probanden der Verum-Gruppe 50 ng/ml Ketamin verabreicht bekamen und die Probanden der Placebo-Gruppe wiederum sterile Kochsalzlösung verabreicht bekamen, entsprach die Sensibilisierungskurve der Placebo-Probanden in ihrer Steilheit der aus Durchgang 1. Es entstand ein hochsignifikanter Unterschied zwischen der Verum - und der Placebogruppe bei der perzeptiven Sensibilisierung. Die weitere Verflachung der Sensibilisierungskurve der Verum-Gruppe im 3. Durchgang

und der gleichzeitigen Versteilerung der Sensibilisierungskurve der Placebo-Gruppe weist eindeutig auf einen pharmakologischen Effekt des NMDA-Antagonisten Ketamin hin, der sich in der Verum-Gruppe bereits unter der Konzentration von 30 ng/ml gezeigt hatte.

Reduktion der Sensibilisierung in der Placebo-Gruppe in Durchgang 2

Da die Probanden der Placebo-Gruppe in den Durchgängen 1 und 3 bei den überschwelligsten Reizen signifikant stärker sensibilisierten als die Probanden der Verum-Gruppe, wird der „Ausreißer“ der Sensibilisierungskennwerte in Durchgang 2 in der Placebo-Gruppe als eindeutiger Placeboeffekt gewertet.

Wager et al. (2004) konnten an siebenundvierzig Probanden zeigen, dass die Gabe eines Placebos zu einer veränderten Schmerzwahrnehmung führt. Den Probanden wurde erklärt, es werde eine neue schmerzstillende Salbe getestet. Nach Aufstreichen der Salbe auf die Hand beurteilten die Probanden die gleich starken Hitzereize als weniger schmerzhaft als zuvor. Diese Untersuchung belegt den Placeboeffekt, also den Effekt eines wirkstofffreien Medikamentes. Wager untersuchte seine Probanden während des Experimentes mittels funktioneller Kernspintomografie. Er stellte fest, dass bei den Probanden, die bei Aufstreichen der Salbe eine verminderte Schmerzempfindung einschätzten, die Aktivitäten des Thalamus, der Insula und bestimmter Bereiche des präfrontalen Kortex reduziert waren. Die Ergebnisse seiner Studie wertete Wager als Beleg dafür, dass Scheinmedikamente tatsächlich die Schmerzzentren im Gehirn beeinflussen.

Der in meiner Studie aufgetretene Placeboeffekt ist damit zu erklären, dass alle Probanden eine identische Instruktion erhielten, bei der sie darauf hingewiesen wurden, dass sie in der folgenden Untersuchung ein sich schnell abbauendes Anästhetikum gespritzt bekommen werden, das Symptome, ähnlich dem Gefühl nach Genuss eines Glases Wein, hervorrufen kann.

Die Placebo-Gruppe beschrieb in Durchgang 2 einige Symptome, die nicht auf die verabreichte sterile Kochsalzlösung zurückgeführt werden konnten (z.B.: „Ich werde so müde“ „ Ich fühle mich schon ziemlich beschwipst“ „ Mir ist so komisch“....).

Die Erwartung der Probanden aus der Placebo-Gruppe, einen Effekt des vermeintlich verabreichten Medikamentes zu spüren, wird als Erklärung für die reduzierte Sensibilisierung in Durchgang 2 herangezogen.

In Durchgang 3 schließlich „bemerken“ die Probanden der Placebo-Gruppe, dass sie keine wirksame Substanz erhalten hatten und sensibilisierten – wie zu erwarten - bei den überschwelligen Reizen so stark wie in Durchgang 1.

Trotz der verminderten Sensibilisierung der Placebo-Gruppe in Durchgang 2, die nicht hypothesenkonform war, besteht ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reizstärke, Ketaminkonzentration und der Zugehörigkeit zu einer Gruppe bei beiden Sensibilisierungsparametern.

Wie bereits beschrieben, erhielten die Probanden der Placebo-Gruppe über alle drei Durchgänge hinweg ausschließlich sterile Kochsalzlösung. Alle anderen Untersuchungsfaktoren (Örtlichkeit, zeitlicher Ablauf der Untersuchung, intravenöser Zugang, Aufklärung, Instruktion) waren identisch zur Verum-Gruppe. Die Placebo-Gruppe erhielt auch die gleiche Instruktion wie die Verum-Gruppe, so dass die Probanden der Placebo-Gruppe davon ausgingen, an einem pharmakologischen Experiment teilzunehmen. Entsprechend der Verum-Gruppe wurden die Probanden über mögliche Nebenwirkungen des Pharmakums aufgeklärt. Daher ist davon auszugehen, dass die Probanden den von uns beschriebenen Effekt (etwas benommen, wie nach einem Glas Wein) auch erwarteten.

3 Rückschluss auf spinale Sensibilisierungsprozesse

Die mittels des NMDA-Antagonisten Ketamin reduzierte perzeptive Sensibilisierung lässt einen Rückschluss auf die spinalen Sensibilisierungsprozesse zu.

Die Verbindung spinaler Sensibilisierungsprozesse mit subjektiver Empfindungszunahme bei schmerzhaften Reizen konnte von Price (1994) nachgewiesen werden: Im Humanversuch wurde gezeigt, dass ein systematisch verabreichter NMDA-Antagonist (Dextromethorphan) die zeitliche Summation des zweiten Schmerzes vollständig blockieren kann. Dies ist ein starker Beleg für die Annahme, dass subjektive Sensibilisierungssphänomene bei anhaltender oder wiederholter schmerzhafter Reizung durch den spinalen "wind-up" und somit durch einen NMDA-Rezeptor-Mechanismus vermittelt werden. Die Ar-

beitsgruppe um Price (1997) konnte zudem Rezeptoraktivitäten NMDA-sensitiver Ionenkanäle identifizieren. Daher bieten sich NMDA-Antagonisten wie beispielsweise Ketamin als Intervention gegen zentrale Übererregung (z.B. bei neuropathischem Schmerz) an, nachdem die Möglichkeit, den „wind-up“ bei WDR-Neuronen mit dieser Substanz zu unterbinden, bereits nachgewiesen werden konnte (Davies & Lodge, 1987; Dickenson & Sullivan, 1987).

Bekanntlich führt das „wind-up“ - Phänomen nach schmerzhafter tonischer Reizung zu einer Erniedrigung des Erregungsniveaus. Danach müssten bei Vorhandensein eines „wind-up“ und einer Wirkungslosigkeit des Ketamin die Schmerzschwellen in der 50 ng/ml-Ketaminkonzentration wesentlich niedriger liegen als in der 0 ng/ml-Konzentration.

Die beobachteten Effekte bei den Sensibilisierungskennwerten lassen deutlich einen Rückschluss auf die Wirksamkeit des NMDA-Antagonisten Ketamin bei der Verhinderung eines „wind-up“ bei tonischer Hitzeschmerzreizung zu.

Da die Charakteristiken der subjektiven Sensibilisierungskennwerte und ebenso ihre Steilheit unter der Ketamingabe sich dahingehend veränderten, dass die Reize über die Zeit als nicht mehr so stark zunehmend in ihrer Schmerzhaftigkeit wahrgenommen wurden und ebenso auf Verhaltensebene die Temperatur weniger zurückgeregelt wurde als unter der Placebo-Bedingung, ist belegt, dass mit Hilfe des NMDA-Antagonisten Ketamin die perzeptive Sensibilisierung reduziert werden konnte.

Die Ergebnisse dieser Studie weisen darauf hin, dass die selektive und reversible Blockade des NMDA-Rezeptors durch Gabe von Ketamin gleichbedeutend sein könnte mit einer Blockade des „wind-up-Phänomens“.

Die Ergebnisse aus dieser Studie belegen somit die Erkenntnisse der Arbeitsgruppe um Price (1997), die Rezeptoraktivitäten NMDA - sensitiver Ionenkanäle identifizieren konnte.

Nach Sandkühler (2000) ist der „wind-up“ - Mechanismus eine Abbildung zerebraler Sensibilisierung, jedoch nicht gleichzusetzen mit dieser. Die „wind-up“ - Häufigkeitsfunktion kann zu verstärkter Summation und somit mit Hilfe einer Langzeitpotenzierung und weiteren notwendigen Bedingungen (s.Punkt 4 dieses Kapitels) zu einer Chronifizierung führen. Die Ergebnisse aus der pharmakologischen Studie bestätigen somit die Hypothese, dass die Schmerzsensibi-

lisierung, soweit sie vorhanden ist, mit Hilfe des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinflusst und verändert werden kann.

4 Rückschlüsse auf Chronifizierungsprozesse

Bei chronischen Schmerzpatienten findet man häufig bei konstant anhaltender oder repetitiver Hitzereizung mit experimentellen Schmerzreizen eine Empfindungszunahme über die Zeit. Diese Schmerzsensibilisierung wird als wahrnehmbares Korrelat neuronaler Plastizität auf frühen peripheren und spinalen Schmerzverarbeitungsstufen betrachtet. Eventuell handelt es sich hierbei um einen Indikator für eine im Laufe der Chronifizierung langfristig veränderte afferente Schmerzverarbeitung. Neuere Studien belegen, dass Schmerzsensibilisierung nicht nur durch neuroplastische Prozesse (Schmerzgedächtnis) sondern auch durch zerebral lokalisierte Lernprozesse moduliert werden (Kleinböhl et al., 2005). Operante Lernprozesse bilden eventuell im Zusammenhang mit dem psychologischen Mechanismus der Furcht - Vermeidung eine zentrale Ursache der Schmerzchronifizierung.

Bisher wurden die Chronifizierungsprozesse im Zusammenhang mit funktionellen Veränderungen des nozizeptiven Systems gesehen. Diese neuroplastischen Veränderungen beinhalten sowohl spinale als auch zerebrale Reorganisationsprozesse und werden als Schmerzgedächtnis bezeichnet. Die dem Schmerzgedächtnis zugrunde liegenden Lernprozesse und neuroplastische Veränderungen sind unabhängig von spinaler oder zerebraler Lokalisation dem Bewusstsein nicht zugänglich. Sie verändern jedoch die subjektive Wahrnehmung und das daraus resultierende Verhalten und werden als implizites Schmerzgedächtnis bezeichnet.

Mit Hilfe psychophysikalischer Methoden wie der verwendeten Dualen Sensibilisierungsprozedur können spezifische Wahrnehmungs - und Verhaltensänderungen im Labor unter kontrollierten Bedingungen erzeugt und gemessen werden. Es ist davon auszugehen, dass das in der vorliegenden Studie verwendete tonische Reizmodell zu einem Prozess aktivierungsabhängiger Neuroplastizität an multirezeptiven Neuronen im Hinterhorn des Rückenmarks führt. Bei Reizung unterhalb einer Minute (bei der verwendeten Dualen Sensibilisierungspro-

zedur 35s) kommt es zu einer dynamischen Zunahme der neuronalen Reaktionen („wind-up“). Das Korrelat in der Wahrnehmung des Probanden ist eine Zunahme der subjektiven Empfindungsstärke. Durch die pharmakologische Blockade der NMDA-Rezeptoren konnte gezeigt werden, dass dieser Mechanismus bei tonischen Reizungen unterhalb einer Minute einen großen Einfluss auf Sensibilisierungsprozesse und die subjektive Schmerzwahrnehmung hat.

Es stellt sich jetzt jedoch die Frage, ob eine Blockade der NMDA - Ionenkanäle auch bei chronischen Schmerzpatienten zu einer Reduktion der Sensibilisierung führt. „Wind-up“ - Prozesse sind kurzfristig und reversibel und führen nicht zu einem dauerhaft wirksamen Schmerzgedächtnis (Kleinböhl et al., 2005). Der „wind-up“ - Mechanismus wird als aktivierungsabhängige Neuroplastizität betrachtet, im Gegensatz zu längerfristigen, aber reversiblen Modulationen der Nervenfunktionen im Minuten - bis Stundenbereich (Landzeitpotenzierung) und zu irreversiblen strukturellen Modifikationen im Zeitraum von Tagen und Jahren (Woolf & Salter, 2000). „Wind-up“ kann zwar Merkmale einer zentralen Sensibilisierung hervorrufen, wie etwa die Vergrößerung der rezeptiven Felder im Rückenmark oder verstärkter Reaktionen auf afferente nozizeptive Aktivität, reicht aber als Erklärungsmodell nicht aus, um langfristige Veränderungen wie eine Schmerzchronifizierung zu erklären.

Es ist wahrscheinlicher, dass weitere zentralnervöse Schmerzverarbeitungsprozesse auf durch „wind-up“ - hervorgerufene subjektive Empfindungsveränderungen aufsetzen und zu einer Verstärkung der Sensibilisierungsprozesse im Gehirn führen. Somit wäre denkbar, dass sich der spinale „wind-up“ bei Gesunden und chronisch Schmerzkranken gar nicht unterscheidet, sondern die nachgeschaltete zerebrale Verarbeitung im Sinne des Schmerzgedächtnisses durch klassische und operante Konditionierungsvorgänge beeinflusst wird.

Um diesen Erklärungsansatz zu verdeutlichen, muss auf das Furcht – Vermeidungs - Modell von Lethem (Lethem et al., 1983; Vlaeyen et al., 2000) zurückgegriffen werden. Lethem et al. (1983) gingen davon aus, dass die in der Person selbst wirkenden Folgen des Schmerzverhaltens, wie z.B. die Wirkung einer Schmerzreduktion durch bestimmte Verhaltensweisen (Schonhaltung) stärkeren Einfluss auf eine Schmerzchronifizierung haben als externe Faktoren aus dem sozialen Umfeld. Die Furcht vor erneuten Schmerzen und ihre Reduk-

tion durch antizipatorisches Verhalten spielt bei diesen Mechanismen eine zentrale Rolle (Al-Obaidi et al., 2000). Der schmerzleidende Mensch vermeidet zunehmend immer geringere nozizeptive Reizintensitäten durch Schonhaltung oder Rückzugsverhalten. Dieses Vermeidungsverhalten wird durch kurze Schmerzepisoden aufrecht erhalten, die auftreten, wenn der Entsprechende seine Schonhaltung kurzfristig aufgibt. Der dann empfundene Schmerz und seine kurzfristige durch „wind-up“ - induzierte Verstärkung, die subjektiv wahrgenommen wird, führen schließlich zu übertriebener Schmerzvermeidung.

Durch den diskriminativen Lernprozess kommt es zu einer „sensorischen Dekalibrierung“, so dass Reize, die vorher als wenig schmerzhaft, jetzt als schmerzhaft und zu vermeidend angesehen werden (Lethem et al., 1983).

Eine Schmerzchronifizierung wäre somit unabhängig von externen (sozialen) Faktoren erklärbar. Sie entstünde vielmehr durch einen schleichenden, operanten Lernprozess einer zunehmenden Schmerzempfindlichkeit.

Diese Erklärung würde dann auch die von Kleinböhl (1999) vorgefundene Schmerzsensibilisierung bei tonischer Hitzeschmerzreizung bei Patienten mit vorwiegend unspezifischen Rückenschmerzen und Fibromyalgiepatienten erklären. Schmerzen mit klarem Beginn (z.B. durch Noxen) und einem durch erfolgreiche Behandlung erreichten Ende führen weniger häufig zu einer Chronifizierung als diffuse, schlecht lokalisierbare Schmerzen unklarer Genese.

Meine Ergebnisse aus der pharmakologischen Studie liefern einen Beleg dafür, dass sich subjektive Sensibilisierungsprozesse objektiv darstellen und durch Gabe eines NMDA-Antagonisten verändern lassen, jedoch können aus diesen Ergebnissen nicht automatisch Rückschlüsse auf Chronifizierungsprozesse vorgenommen werden.

Beziehen wir uns auf die Annahme, dass tonische Hitzeschmerzprozeduren wie die Duale Sensibilisierungsprozedur chronischem Schmerzgeschehen nahe legen und eine subjektive Sensibilisierung durch die Blockade NMDA - sensativer Ionenkanäle reduziert werden kann, so sind zur Ausbildung einer Chronifizierung über die Zeit jedoch operante Lernprozesse im Sinne des Furcht- Vermeidungs- Modelles (Lethem et al., 1983) notwendig.

Bei bereits bestehender Chronifizierung könnte jedoch die Behandlung mit einem NMDA-Antagonisten, wie dem in der vorliegenden Studie verwendeten Ketamin, zu einer Reduktion der klinischen Symptomatik führen.

Es ist nicht zu erwarten, dass die chronischen Schmerzpatienten bei Verabreichung des NMDA- Antagonisten Ketamin die Schmerzen als weniger schmerzhaft wahrnehmen werden (siehe Ergebnisse zur VAS Gesamtschmerzhaftigkeit K. 6.4.2.2, S. 211), sondern dass die Patienten die vorhandenen Schmerzen anders bewerten werden als ohne Ketamin. Bei einer weniger dramatisierenden Bewertung könnte davon ausgegangen werden, dass das für eine Aufrechterhaltung der Chronifizierung notwendige Vermeidungsverhalten eingestellt wird und es zu einer Löschung der konditionierten Furcht- Vermeidungs- Reaktion kommt. Durch den indirekten Nachweis, dass Ketamin den „wind-up“- Prozess blockiert, käme es eventuell unter Ketamingabe nicht zu verstärkt wahrgenommenen Schmerzen, die auftreten, wenn der Patient seine Schonhaltung aufgibt.

Basierend auf der Annahme der psychophysiologischen Vorgänge einer Sensibilisierung, also einer Absenkung der Reizschwelle eines Neurons, kann durch die Blockade der NMDA- sensitiven Ionenkanäle mittels des NMDA-Antagonisten ein solcher Vorgang verhindert werden.

.

Bei der Untersuchung einer klinischen Stichprobe konnte Kleinböhl (1999) zeigen, dass Probanden mit unspezifischen chronischen Rückenschmerzen bereits bei unter-schwelligen bzw. schwellennahen Reizen sensibilisierten. Diese Ergebnisse decken sich mit der Annahme, dass bei chronischem Schmerz durch Veränderungen am Rezeptor sowie auf spinaler und zerebraler Ebene es zu irreversiblen Veränderungen kommen kann, die dazu führen, dass bereits nicht schmerzhaft Reize bei chronisch Schmerzkranken zu einer Schmerzempfindung führen (Woolf & Salter, 2000). Unter Einbezug des Furcht-Vermeidungsverhaltens eines Patienten bei „nur“ schwellennahen Reizen kommt es zu einer Interaktion zwischen Schmerzgedächtnis und operanten Lernprozessen.

5 Einfluss der Schmerzschwellen auf die Sensibilisierung

Da davon auszugehen ist, dass bei ein und demselben Probanden die an drei Zeitpunkten erhobenen individuellen Schmerzschwellen nicht unabhängig von einander sind (Möltner, 1993), ist zu erwarten, dass die individuellen Schmerzschwellen einen Einfluss auf die Sensibilisierungskennwerte der Dualen Sensibilisierungsprozedur haben.

Die Hypothese, dass die individuellen Schmerzschwellen (Ausgangsniveau) einen Einfluss auf die subjektiven Sensibilisierungsparameter haben, konnte bestätigt werden (Hypothese 9; s. K. 2.3, S. 68).

Die individuellen Schmerzschwellen (Stimulustemperatur) sowie die Interaktion zwischen den individuellen Schmerzschwellen der drei Durchgänge wiesen einen hoch signifikanten Effekt auf. Die Herausparsialisierung des Einflusses der individuellen Schmerzschwellen durch Einbeziehung derselben als Kovariate ins Modell, führte schließlich bei der retrospektiven Einschätzung einer Empfindungsveränderung zu den signifikanten Interaktionseffekten zwischen Reizstärke und Gruppe, Reizstärke und Ketaminkonzentration und Reizstärke, Gruppe und Ketaminkonzentration.

In der pharmakologischen Studie wurden insgesamt drei individuelle Schmerzschwellen erhoben. Zu Beginn jeder Untersuchung wurden die phasischen Schmerzschwellen als Kontrollvariable erhoben. Diese Schmerzschwellen blieben unabhängig von der Dosierung des NMDA-Antagonisten relativ stabil. Dies lässt sich damit erklären, dass die phasischen Schmerzschwellen vor der eigentlichen Dualen Sensibilisierungsprozedur erhoben wurden und nicht in Zusammenhang mit einer länger anhaltenden Schmerzreizung verbunden waren. Die Sensibilisierungseffekte, die nach tonischer Reizung zu erwarten sind, konnten bei der Erhebung der phasischen Schmerzschwellen noch nicht zum Tragen kommen. Die Anhebung der psychophysikalischen Schmerzschwellen (selbst eingestellten und tonischen Schmerzschwellen) ließ sich bei einer Erhöhung der Ketaminkonzentration in der Verum-Gruppe nachweisen. Dies bedeutet, dass die Probanden der Verum-Gruppe bei Erhöhung der Ketaminkonzentration einen Reiz später als schmerzhaft empfanden als ohne Ketamin oder mit niedrigerer Ketamindosierung. Ebenso regelten die Probanden bei der Einstellung der tonischen Schmerzschwellen die Temperatur bei hoher Ketamin-

konzentration nicht so stark zurück wie mit etwas niedrigerer Ketaminkonzentration bzw. ohne Ketamingabe. Dieser Effekt lässt sich mit der anästhetischen Wirkung des NMDA-Antagonisten Ketamin erklären, wobei sich die Erhöhung der Schmerzschwellen bei Ketamingabe nicht in der subjektiven Bewertung des Schmerzgeschehens widerspiegelt (vgl. Einschätzung des sensorischen und affektiven Schmerzes mittels der SES; s.K. 6.4.4.1, S. 222).

Es zeigte sich vor allem ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Höhe der Schmerzschwellen und der Reiztemperatur. Dieser Zusammenhang ist deshalb so entscheidend, da erst eine Berücksichtigung der individuellen Schmerzschwellen beim Vergleich der Sensibilisierungskennwerte der beiden Gruppen Verum und Placebo zu einem interpretierbaren Ergebnis führte. Das in dieser Arbeit angewandte statistische Modell ermöglichte eine Einbeziehung der Schmerzschwellen als Kovariate beim Vergleich der Sensibilisierungskennwerte. Das Auffinden signifikanter Interaktionseffekte mit der Reiztemperatur und nicht signifikanter Interaktionseffekten ohne Einbeziehung der Reiztemperatur zeigt deutlich, dass zwischen der Reiztemperatur, die sich wiederum aus den individuellen Schmerzschellen ergibt, und den subjektiven Sensibilisierungskennwerten ein eindeutiger Zusammenhang besteht.

Bezugnehmend auf Chronifizierungsprozesse, die eventuell durch Frucht - Vermeidungsreaktionen aufrechterhalten werden, kann der Aspekt der Anhebung der Schmerzschwellen unter Ketamingabe auch im klinischen Kontext von Bedeutung sein. Die beschriebene „subjektive Dekalibrierung“ durch aufrechterhaltenes Vermeidungsverhalten könnte bei Verabreichung von Ketamin eventuell verhindert werden, da ansonsten als schmerzhaft wahrgenommene Reize vom Patienten dann eventuell als noch nicht schmerzhaft wahrgenommen werden.

6 Die Interaktion zwischen Reizstärke, Ketaminkonzentration und Gruppenzugehörigkeit

In den Ergebnissen der vorliegenden Studie fand sich eine signifikante Interaktion zwischen Gruppenzugehörigkeit (Verum/Placebo), Ketaminkonzentration und Reizstärke. Die Erwartung, dass bei überschwelligen Reizen, der Zugehö-

rigkeit zur Verum-Gruppe und unter der höchsten Ketaminkonzentration eine maximale Reduktion der Sensibilisierung stattfindet, konnte bestätigt werden.

Die Tatsache, dass der Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Ketaminkonzentration nicht signifikant wurde, verdeutlicht den Einfluss der Reizstärke, die abhängig ist von der individuellen Schmerzschwelle des Probanden.

Um eine Aussage über eine dosisabhängige Veränderung der Sensibilisierung machen zu können, müssen zum einen die Ergebnisse des Gruppenvergleiches Verum - Placebo diskutiert werden, zum anderen die Ergebnisse des Intragruppenvergleiches der Verum-Gruppe.

Bei der Erfassung der retrospektiv erfassten perzeptiven Sensibilisierung fanden sich unter dem Aspekt der Dosisveränderung die Haupteffekte zwischen Reizstärke und Durchgang und zwischen Reizstärke, Gruppe und Durchgang. Dies bedeutet, dass ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in Abhängigkeit vom jeweiligen Durchgang, also der Ketaminkonzentration und der Reizstärke vorhanden ist. Die in dieser Arbeit verabreichten Ketaminkonzentrationen von 30 ng/ml bzw. 50 ng/ml Ketamin hatten einen eindeutigen Einfluss auf die Einschätzung der Probanden einer subjektiv wahrgenommenen Abnahme der Schmerzempfindung während tonischer Reizung.

Es war zu erwarten, dass die Reizstärke einen signifikanten Effekt auf die Wahrnehmung einer Empfindungsveränderung haben wird, da zu erwarten war, dass gesunde Probanden bei Reizen unterhalb ihrer individuellen Schmerzschwelle adaptieren, bei Reizen oberhalb ihrer Schmerzschwelle sensibilisieren. Somit ist auch verständlich, dass nur die Haupteffekte, die die Reizstärke mitberücksichtigen, eine Signifikanz aufweisen.

In der Verum-Gruppe tritt deutlich unter der 30 ng/ml - Bedingung eine Reduktion der Sensibilisierung der Probanden auf. Die Sensibilisierung reduziert sich noch weiter unter der 50 ng/ml - Bedingung. In der Placebo-Gruppe ist in Durchgang 2 ebenfalls eine Reduktion der Sensibilisierung der Probanden aufgetreten, der als Placeboeffekt interpretiert wird.

Bei einer zusätzlich vorgenommenen Schätzung einer Empfindungsveränderung in Abhängigkeit von Gruppenzugehörigkeit und Ketaminkonzentration und einer über alle Probanden angenommenen Schmerzschwelle von 45°C zeigte sich deutlich eine Abnahme der Steigung der Verum-Gruppe in der 30 ng/ml -

Ketaminkonzentration. Diese Reduktion der Steigung verstärkt sich noch unter der 50 ng/ml - Ketaminkonzentration.

Beim Wiederherstellungsmaß (ΔT) veränderte sich das Regulationsverhalten der Probanden in Abhängigkeit zur Ketaminkonzentration ebenfalls signifikant. Außer der Stimulustemperatur wurden die Interaktionseffekte zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration und zwischen Reizstärke, Gruppe und Ketaminkonzentration signifikant.

Da bei allen Probanden vor Durchführung der Sensibilisierungsprozedur ein Übungsdurchlauf zur Einübung mit den diversen Einschätzungsskalen vorgenommen wurde und die eigentliche Prozedur erst gestartet wurde, nachdem für den Testleiter deutlich war, dass der Proband die Instruktion verstanden hatte, ist davon auszugehen, dass bei gutem Instruktionsverständnis eine Gegenläufigkeit der beiden Sensibilisierungsparameter auftritt. Da diese Gegenläufigkeit bei den Ergebnissen meiner Studien vorhanden ist, ist eine Verzerrung der Ergebnisse aufgrund mangelnden Instruktionsverständnisses auszuschließen.

Die Ergebnisse belegen, dass mit den verabreichten Ketaminkonzentrationen eine Blockade der NMDA-Ionenkanäle erreicht wurde und somit eine Blockade des „wind-up“. Bereits unter Punkt 4 dieses Kapitels wurde diskutiert, ob eine Ketaminverabreichung zu einer Verhinderung einer Chronifizierung beitragen könnte. Unter Einbezug des Furcht –Vermeidungs -Modelles (Lethem et al., 1983) könnte eine Ketamingabe nicht allein aufgrund der Tatsache der „wind-up“ - Blockade eine Chronifizierung verhindern. Vielmehr scheint durch die Blockade des „wind-up“ - Phänomens mittels Ketamin eine Aufrechterhaltung vermeidenden Verhaltens verhindert werden.

Zur Klärung dieses Gesichtspunktes wären weitere klinische Studien mit chronisch Schmerzkranken notwendig.

7 Der Zusammenhang zwischen Reizstärke und subjektiver Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit

Es besteht ein eindeutiger, gleichgerichteter Zusammenhang zwischen der subjektiven Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit (VAS) und der Stärke eines Reizes. Es wird erwartet, dass ein starker, überschwelliger Reiz als schmerzhafter eingeschätzt wird als ein schwacher unterschwelliger Reiz.

Ferner konnte festgestellt werden, dass bei den subjektiven Sensibilisierungskennwerten und der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit nicht nur lineare, sondern auch quadratische Effekte vorliegen.

Bei den Ergebnissen zur Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit fand sich ein hochsignifikanter Reizstärkeeffekt. Darüber hinaus fand sich bei der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit ein signifikanter Gruppeneffekt sowie ein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Gruppe und Reizstärke. Die Werte der Placebo-Gruppe liegen über alle drei Durchgänge niedriger als die der Verum-Gruppe.

Dieses Ergebnis lässt sich nur so erklären, dass sich in der Placebo-Gruppe Probanden befanden, die insgesamt die verabreichten Reize als nicht so schmerzhaft empfanden. Es ist nicht davon auszugehen, dass die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin zu einer Zunahme der Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit führte, da kein signifikanter Interaktionseffekt zwischen Reizstärke und Ketaminkonzentration bzw. Durchgang vorlag. Der Gruppenunterschied bestand über alle drei Durchgänge hinweg und veränderte sich über die drei Konzentrationsbedingungen nicht.

Der NMDA-Antagonist Ketamin hat in den verabreichten Dosierungen keinen Einfluss auf die Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit. Ein Reiz wird unter dem Einfluss von Ketamin insgesamt nicht als weniger schmerzhaft wahrgenommen, jedoch im Trend als weniger aversiv eingeschätzt. Diese Tatsache wird unter Punkt 9 ausführlich diskutiert.

8 Das Auftreten von Nebenwirkungen unter den verabreichten Ketaminkonzentrationen

Die Erhebung alltagsrelevanter, möglicher Nebenwirkungen wie Beeinträchtigungen der Befindlichkeit, Auftreten von Träumen und Halluzinationen sowie die Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens sind systematisch untersucht worden. Hocking et al. (2003) verglichen mehrere Ketamin-Studien an chronischen Schmerzpatienten, bei denen Nebenwirkungen erfragt wurden. Diese bleiben in ihrer Beschreibung jedoch eher diffus (Depression, Schwindel etc.). Eine systematische, quantifizierte Erfassung der Nebenwirkungen, wie in der vorliegenden Arbeit vorgenommen, konnte unter diesen Studien nicht gefunden

werden. Mögliche Nebenwirkungen sind im Hinblick auf eine klinische Anwendung des Ketamin bei chronisch schmerzkranken Menschen relevant. Ein Medikament, das zwar die Schmerzsymptomatik lindern kann, jedoch schwere Beeinträchtigungen der Lebensqualität nach sich ziehen würde, würde vermutlich bei den chronisch schmerzkranken Menschen wenig toleriert werden. Es zeigte sich, dass die verwendeten Dosierungen von Ketamin zwar den gewünschten Effekt einer Reduktion der Sensibilisierung bei Gesunden vorwiesen, die erfassten Nebenwirkungen jedoch ausblieben. Die subjektive Befindlichkeit der Probanden der Verum-Gruppe war nicht signifikant schlechter in den Durchgängen 2 und 3 als die der Placebo-Gruppe. Ebenso gab es keinen signifikanten Unterschied im Reaktionsvermögen der Probanden der Verum-Gruppe unter einer Ketamindosierung im Vergleich zu den Probanden der Placebo-Gruppe. Es traten zwar etwas mehr Träume und Halluzinationen der Probanden der Verum-Gruppe im Vergleich zu den Probanden der Placebo-Gruppe auf, aber auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Die Befindlichkeit der Probanden wird durch die Verabreichung des NMDA-Antagonisten Ketamin in den in der vorliegenden Studie verwendeten Dosierungen nicht beeinträchtigt.

Das Reaktionsvermögen der Probanden wird durch keine der in dieser Studie verabreichten Dosierung des NMDA-Antagonisten Ketamin beeinträchtigt.

Die Reaktionszeit der Probanden wurde weder unter der 30 ng/ml-Bedingung, noch unter der 50 ng/ml-Bedingung signifikant beeinträchtigt. Trotz der Verabreichung von Ketamin konnten die Probanden genauso schnell im Reaktionszeittest reagieren wie die Probanden aus der Placebo-Gruppe.

Das Fehlen einer deutlichen Einschränkung des Reaktionsvermögens der Probanden bei einer Ketaminkonzentration wie in dieser Arbeit verabreichten, ist insofern von Bedeutung, da bei Verwendung von Ketamin zur Behandlung einer chronischen Schmerzerkrankung davon ausgegangen werden kann, dass die Patienten nicht mit Beeinträchtigungen wie z.B. ihrer Fahrtauglichkeit oder gar längerfristigen starken Beeinträchtigungen ihres Reaktionsvermögens auch im alltäglichen Umfeld, zu rechnen haben. Diese Tatsache könnte die Akzeptanz des Medikamentes von Seiten der Patienten festigen und ihnen bei erfolgreicher Medikation eine ungehinderte Mobilität bzw. Arbeitsfähigkeit garantieren.

9 Der Einfluss von Ketamin auf die Wahrnehmung sensorischer und affektiver Anteile des Schmerzes

In der Literatur finden sich Belege für den Einfluss der affektiven Befindlichkeit bei Chronifizierung. Ketamin konnte die aversiv affektive Komponente des Schmerzes zumindest trendmäßig reduzieren (Staud et al., 2003).

Sowohl die affektive als auch die sensorische Komponente des stärksten Reizes (erhoben mit der SES) reduzierten sich unter Gabe des NMDA-Antagonisten in Abhängigkeit zur Dosierung.

Der Schmerz wird bei zunehmender Konzentration des NMDA-Antagonisten Ketamin als weniger aversiv erlebt.

Bei der Bewertung der sensorischen und affektiven Anteile eines Schmerzes zeigte sich, dass die Probanden den Schmerz unter den in dieser Studie verabreichten Ketaminkonzentrationen zwar als nicht weniger schmerzhaft empfanden, jedoch der Schmerz als unbedeutender bewertet wurde.

Trotz deutlicher Tendenz wurde dieser Effekt in der Verum-Gruppe nicht signifikant.

Bei der Einschätzung der absoluten Schmerzhaftigkeit der Reize verändert sich ausschließlich die Steilheit der Kurve nach Ketamingabe unter einer 30 ng/ml- und 50 ng/ml- Ketaminkonzentration. Unter der 30 ng/ml- Ketaminkonzentration veränderte sich die Steilheit der Kurve am stärksten, was den Schluss zulässt, dass unter dieser Bedingung eine reduzierte Schmerzempfindlichkeit vorlag.

Da jedoch die Probanden unter der 50 ng/ml- Ketamindosierung im Durchschnitt eine höhere Schmerzschwelle aufwiesen als in den übrigen beiden Dosierungen, ist auch unter der 50 ng/ml- Dosierung eine Reduktion der absolut wahrgenommenen Schmerzhaftigkeit zu vermuten.

Am stärksten tritt jedoch der Effekt bei der Abnahme der affektiven Komponente der Schmerzempfindung auf, wie die Ergebnisse aus der Schmerzempfindungsskala SES belegen. Hier liegen die Werte in der Dimension der Affektivität der 50 ng/ml-Ketamindosierung deutlich unter den Werten der 0 ng/ml- Ketamindosierung. Gleichzeitig sanken auch die Werte der sensorischen Komponente der Schmerzempfindung, jedoch in geringerem Maß als bei der affektiven Komponente.

Während der Untersuchung der Verum-Gruppe zeigte sich dieser Effekt bereits bei der Befragung der Probanden nach ihrem Befinden. Die Probanden beschrieben, dass sie unter der Ketamingabe zwar immer noch den Schmerz gleich stark empfinden würden, er ihnen jetzt aber völlig egal sei. In Zusammenhang mit den Ergebnissen aus der Studie von Bantick et al. (2002), die herausfanden, dass Ablenkungsprozesse einen Einfluss auf die zerebrale Schmerzverarbeitung haben, sind meine Ergebnisse von großer Bedeutung. Wird der Schmerz als weniger aversiv erlebt, ist davon auszugehen, dass der Betroffene sich weniger auf das Schmerzgeschehen konzentrieren wird und eventuell besser seinen alltäglichen Tätigkeiten nachgehen wird. Über die Blockade der NMDA-Ionenkanäle hinaus hätte Ketamin somit auch einen günstigen Einfluss auf die Bewertung eines wahrgenommenen Schmerzes. Gehen wir wieder von operanten Konditionierungsvorgängen aus, die zur Ausbildung einer Chronifizierung mit verantwortlich sind, so ist zu vermuten, dass Patienten, die Ketamin verabreicht bekommen, das Schmerzgeschehen als weniger belastend einschätzen werden. Dies wiederum hätte zur Folge, dass es zu keiner „subjektiven Dekalibrierung“ käme, Schonhaltungen selbst dann aufgegeben werden, wenn der Schmerz wieder auftritt. Mit Hilfe des Ketamin könnte somit eine operante Konditionierung im Sinne einer Furcht-Vermeidungs-Reaktion verhindert werden.

10 Statistik

Als statistische Methode zur Berechnung der Haupt- und Interaktionseffekte wurde das Mixed Model verwendet, das die Einbeziehung der individuellen Schmerzschwellen als Kovariate in das statistische Modell erlaubte. Dies war deshalb so wichtig, da aufgrund der dreimaligen Durchführung der Dualen Sensibilisierungsprozedur mit differierender Ketamindosierung auch die Schmerzschwellen insgesamt drei Mal erhoben wurden und diese sich jeweils unterschieden. Es war zu erwarten, dass sich unterschiedliche Schmerzschwellen und somit unterschiedliche Ausgangsniveaus auf die Sensibilisierung der Probanden auswirken werden.

Mit Hilfe des Mixed Model wurde eine Einbeziehung der individuellen Schmerzschwellen als Kovariate bei der statistischen Auswertung ermöglicht.

Nach Anwendung des Mixed Model zeigte sich, dass die individuellen Schmerzschwellen wie erwartet einen signifikanten Einfluss auf die subjektiven Sensibilisierungsparameter hatten.

6.5.1 Schwierigkeiten bei der Untersuchung und Auswertung:

1. Bei der Wahl der Stichprobe, die ausschließlich aus gesunden Probanden bestand, ist zu berücksichtigen, dass gesunde Probanden insgesamt weniger sensibilisieren als chronisch Schmerzkrankte (Kleinböhl, 1999).

Aufgrund der gewählten Stichprobe war damit zu rechnen, dass die Probanden eventuell gar nicht oder nur sehr wenig sensibilisieren würden.

Die Reduktion einer Sensibilisierung, die gar nicht oder nur sehr schwach vorhanden ist, wäre dann äußerst schwierig geworden.

Dieses Problem stellte sich nicht, da die Probanden meiner Stichprobe in den überschwelligen Reizen sensibilisierten und in den unterschwelligen Reizen adaptierten.

2. Das bei der statistischen Auswertung bestehende Problem des vermuteten Einflusses der individuellen Schmerzschwellen auf die Sensibilisierungsparameter konnte schließlich mit Hilfe des Mixed Model gelöst werden. Ohne dieses Modell wäre es zu einer Konfundierung der Effekte durch den Einfluss der individuellen Schmerzschwellen gekommen. In der MANOVA, der mehrfaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung ist nur eine Kovariate zulässig. Da jedoch aufgrund der dreimaligen Erfassung der Schmerzschwellen drei Kovariaten vorlagen, war mit einer Verzerrung der Daten bei Nicht- Beachtung der individuellen Schmerzschwellen zu rechnen.

3. Ein weiteres Problem stellte sich bei der Kontrolle der tatsächlichen Blutplasmakonzentrationen mit Hilfe des Labors des Klinikums der Universität Mannheim. Die Ketaminkonzentrationen im Blut der Probanden der Verum-Gruppe entsprachen nicht immer den erwarteten Werten. Teilweise lagen die Blutplasmawerte über der Höchstdosierung von 50 ng/ml Blut, manchmal lagen die Werte weit unterhalb der zu erwartenden Werte. Die genauen Werte sind im Anhang Blutplasmakonzentration zu finden.

Diese Inkonsistenz lässt sich eventuell mit der individuell unterschiedlich langen Eliminierungszeit von Ketamin erklären. Es ist zu vermuten, dass es bei manchen Probanden zu einer Kumulierung der Dosierungen von 30 ng/ml mit den Dosierungen von 50 ng/ml kam, wenn die Eliminierungszeit des Ketamin bei

einzelnen Probanden länger anhielt als der jeweilige Untersuchungsdurchgang. Die Folge wäre dann eine höhere Ketaminkonzentration im Blut als erwartet. Eine Erklärung für die Werte unterhalb der erwarteten Blutplasmakonzentrationen könnte eine verzögerte Absorption des Ketamin im Blut einzelner Probanden sein.

Die Tatsache, dass auch im Blut einzelner Probanden der Placebo-Gruppe Ketamin gefunden wurde, kann nur mit Verunreinigungen bei der Pipettierung im Labor erklärt werden.

4. Auf eventuelle Versuchsleitereffekte musste nicht eingegangen werden, da alle Untersuchungen von der Studienleiterin selbst durchgeführt wurden.

Eventuell vorhandene Geschlechtereffekte wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt. Da Kállai et al. (2004) unterschiedliche Ergebnisse der Untersuchungen nachweisen konnte in Abhängigkeit vom Geschlecht des Versuchsleiters, wäre eine Berücksichtigung solcher Effekte bei zukünftigen Untersuchungen sinnvoll.

7 Zusammenfassende Diskussion

Die in der vorliegenden Arbeit angewendete tonische Hitzeschmerzreizung kann mit einer Reizdauer von fünfunddreißig Sekunden zwar ein kurzes Abbild einer realen Dauerschmerzreizung bieten, jedoch nicht in vivo eine solche genau reproduzieren. Dies lässt sich schon aus ethischen Grundsätzen nicht vertreten.

Somit muss die Laboruntersuchung als Reproduktion einer lang anhaltenden Schmerzreizung genügen.

Bei der Erfassung subjektiver Urteile von Probanden ist keine so hohe Übereinstimmung der Urteile zu erwarten wie bei der Erfassung objektiver Parameter. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass subjektive Urteile mittels einer gut validierten Prozedur zur Erfassung der Sensibilisierung, wie sie die Dualen Sensibilisierungsprozedur darstellt, objektive Vergleiche ermöglichen. Um die mit Hilfe einer Prozedur wie der Dualen Sensibilisierung messbaren Prozesse einer perzeptiven Sensibilisierung bzw. einer Adaptation mit der Aktivität bestimmter Hirnareale in Verbindung zu bringen, war es notwendig, eine Prozedur zu entwickeln, die sich für die Anwendung in der funktionellen Bildgebung eignete. Die Entwicklung einer solchen Prozedur gelang der Entwicklung der Kontinuierlichen Größenschätzung, die ausführlich in Kapitel 4 (s.S. 99) der vorliegenden Arbeit beschrieben wird. Die Kontinuierliche Größenschätzung ermöglichte eine vereinfachte Einschätzung einer subjektiven Empfindungsveränderung und die Anwendung technischer Hilfsmittel, die eine Störung des Magnetfeldes bei der funktionellen Bildgebung minimierten.

Der nachfolgende Vergleich zwischen der bereits validierten Dualen Sensibilisierungsprozedur mit retrospektiver Einschätzung der subjektiven Empfindungsveränderung und der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung mit simultaner Einschätzung der Empfindungsveränderung konnte zeigen, dass beide Prozeduren in etwa das Gleiche messen. Es gelang somit auch die Evaluation der neu entwickelten Kontinuierlichen Größenschätzung. Die erstmalige Anwendung des neuen Verfahrens in der funktionellen Bildgebung (s. K. 5, S.127) konnte unterschiedliche zerebrale Aktivität bei schmerzhaften bzw. nicht-schmerzhaften Reizen zeigen. Mit der in dieser Arbeit entwickelten und er-

folgreich evaluierten Kontinuierlichen Größenschätzung steht für weitere wissenschaftliche Untersuchungen der perzeptiven Schmerzsensibilisierung in der funktionellen Bildgebung eine MR- taugliche psychophysikalische Messmethode zur Verfügung.

Der weitere Aspekt der perzeptiven Schmerzsensibilisierung, der hinsichtlich seiner klinischen Relevanz bei der Behandlung von chronischen Schmerzpatienten große Bedeutung hatte, war die Frage nach der dosisabhängigen Beeinflussbarkeit der perzeptiven Sensibilisierung mittels des NMDA- Antagonisten Ketamin.

Die bei steigender Dosierung zunehmend reduzierte perzeptive Schmerzsensibilisierung bei Gesunden liefert einen indirekten Beweis des „wind-up“- Prozesses. Sensibilisierungsprozesse konnten auf spinaler und zentraler Ebene beeinflusst werden. Die veränderten physiologischen Parameter bei der Sensibilisierung fanden sich schließlich in einer Reduktion der perzeptiven Sensibilisierung wider.

Die Möglichkeit, mit Hilfe der neu entwickelten und evaluierten Kontinuierlichen Größenschätzung Schmerzverarbeitungsprozesse auf zerebraler Ebene in der funktionellen Bildgebung abzubilden, sowie die Möglichkeit, perzeptive Sensibilisierung bei lang anhaltender Hitzereizung pharmakologisch zu reduzieren, bieten Grundlagen für weitere Studien an chronischen Schmerzpatienten. Somit ist es möglich, mit Hilfe der in den vorliegenden Studien gefundenen Ergebnisse zielgerichtet klinische Fragestellungen zu untersuchen, um Entstehung, Aufrechterhaltung und Beeinflussbarkeit des chronischen Schmerzes besser verstehen zu können und baldmöglichst effektiv behandeln zu können.

7.1 **Wissenschaftlicher Ausblick**

Die Therapie chronischer Schmerzen impliziert derzeit eine wenig standardisierte und weitgehend individuelle medizinische Vorgehensweise, die derzeit vor allem den Akutschmerz pharmakologisch gut beeinflussen kann, während persistierende chronische Schmerzen nur schwer medikamentös zu behandeln sind. Als besonders belastend wird von den Patienten die quälende Komponente des Schmerzes beschrieben, die oftmals zu sozialem Rückzug oder übertriebener Schonhaltung führt. Eine Behandlung mit einem NMDA-Antagonisten wie dem Ketamin könnte eine Ergänzung oder auch eine Alternative zur herkömmlichen Behandlung mit Analgetika darstellen, die selektiv eine definierte Ursache chronischer Schmerzen, nämlich die verstärkte Sensibilisierung chronischer Schmerzpatienten, behandelt. Weitere Forschungen im Hinblick auf eine Verhinderung operanter Konditionierungsprozesse durch Verabreichung von Ketamin wären vonnöten.

Ebenso sind weitere Forschungen im Bereich der funktionellen Bildgebung wichtig. Bestandteil hierbei könnte die Identifikation der bei Sensibilisierung bzw. Adaptation beteiligten Hirnareale sein. Ebenso wichtig ist die Untersuchung der zerebralen Aktivierung bei klassischer bzw. operanter Konditionierung.

Angesichts häufiger Komorbiditäten chronischer Schmerzkranker, vor allem mit einer depressiven Erkrankung, impliziert das in der Hauptstudie verabreichte Ketamin zwei wichtige Aspekte zur Behandlung chronisch Schmerzkranker. Zum einen erfolgt mit Hilfe des Ketamin durch die Blockade der NMDA-Ionenkanäle eine Blockade des „wind-up“- Prozesses, was zu einer Verminderung einer Schmerzsensibilisierung führt. Diese drückt sich dann als eine deutlich verminderte subjektive Empfindungszunahme bei gleich bleibender Reizung in der subjektiven Wahrnehmung aus.

Zum anderen muss gerade im Hinblick auf die Komorbidität einer Depression auf den vor allem quälenden Charakter der Schmerzen eingegangen werden. Der Effekt einer weniger „dramatischen“ Bewertung des empfundenen Schmerzes, also einer verminderten aversiven Komponente des Schmerzes, die sich im Trend auch bei den gesunden Probanden der Hauptstudie fand, könnte zu einer Steigerung der Lebensqualität von chronischen Schmerzpatienten beitragen.

Entsprechende Studien an chronischen Schmerzpatienten könnten unter Gabe von Ketamin Aufschluss über diesen Effekt des Ketamin geben.

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass viele Schmerzpatienten unter drohender oder schon bestehender Medikamentenabhängigkeit leiden. Eine Neuorientierung in der Behandlung chronisch schmerzkranker Menschen, weg von einer rein analgetischen Medikation hin zu einer Medikation, die Sensibilisierungsprozesse verhindern kann, aversive Aspekte des Schmerzes zumindest tendentiell reduziert und im Sinne des Furcht – Vermeidungs -Modelles (Lethem et al., 1983) operante Lernprozesse verhindern kann, scheint dringend notwendig zu sein. Der NMDA- Antagonist Ketamin besitzt aufgrund der vorliegenden Ergebnisse diese Eigenschaften, was meines Erachtens weiterführende klinische Anwendungsstudien bei chronischen Schmerzpatienten sinnvoll, notwendig und erfolgsversprechend macht.

8 Literaturverzeichnis

- Almeida, T F, Roizenblatt S, Tufik S (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Research*, 1000: 40-56.
- Al-Obaidi SM, Nelson RM, Al-Awadhi S, Al-Shuwale N (2000). The role of anticipation and fear of pain in the persistence of avoidance behavior in patients with chronic low back pain. *Spine*, 25: 1126-1131.
- Andersen O K, Felsby S, Nicolaisen L, Bjerring P, Jensen TS & Arendt-Nielsen L (1996). The effect of ketamine on stimulation of primary and secondary hyperalgesic areas induced by capsaicin – a double-blind, placebo-controlled, human experimental study. *Pain*, 66: 51-62.
- Angst, M S, Koppert W, Pahl I, Clark D J, Schmelz M (2003). Short-term infusion of the mu-opioid agonist remifentanyl in humans causes hyperalgesia during withdrawal. *Pain*, 106: 49-57.
- Apkarian A V (1998). Functional Magnetic Resonance Imaging of Pain Consciousness: Cortical Networks of Pain Critically Depend on What is Implied by „Pain“. *Current Science of Pain*, 3: 308-315.
- Apkarian A V (1996). Primary Somatosensory Cortex and Pain or, How to Handle a Hot Potato. *Pain Forum*, 5(3): 188-191.
- Apkarian A V (1995). Thalamic anatomy and physiology of pain perception: connectivity, somato-visceral convergence , and spatio-temporal dynamics of nociceptive information coding. In: Besson JM (Hrsg): *Forebrain mechanisms of pain*. John Libby: 93-118.
- Apkarian A V, Krauss B R, Fredrickson B E, Szeverenyi N M (2001). Imaging the pain of low back pain: functional magnetic resonance imaging in combination with monitoring subjective pain perception allows the study of clinical pain states. *Neuroscience Letters*, 299: 57-60
- Apkarian A V, Gelnar PA, Krauss BR, Szeverenyi NM (2000). Cortical Responses to Thermal Pain Depend on Stimulus Size: A Functional MRI Study. *The American Physiological Society*: 3113-3122.
- Apkarian A V, Stea RA, Bolanowski StJ (1994). Heat-Induced Pain Diminishes Vibrotactile Perception: A Touch Gate. *Somatosensory and Motor Research*, 11.3: 259-267.

- Apkarian A V, Stea RA, Manglos StH, Szeverenyi NM, King RB, Thomas RD (1992). Persistent pain inhibits contralateral somatosensory cortical activity in humans. *Neuroscience Letters*, 140: 141-147.
- Arendt-Nielsen L, Graven-Nielsen T, Svensson P, Jensen TS (1997). Temporal summation in muscles and referred pain areas; an experimental human study. *Muscle Nerve*, 20: 1311-1313.
- Arendt-Nielsen L, Nielsen J, Petersen-Felix S, Schnider TW & Zbinden AM (1996). Effect of racemic mixture and the (S+)-isomer of ketamine on temporal and spatial summation of pain. *British journal of anaesthesia*, 77: 625-631.
- Arendt-Nielsen L, Petersen-Felix S, Fischer M, Bak P, Bjerring P & Zbinden AM (1995). The effect of N-Methoyl-D-aspartate antagonist (ketamine) on single and repeated nociceptive stimuli: a placebo-controlled experimental human study. *Anesth. Analgesia*, 81: 63-68.
- Azkue J J, Liu X-G, Zimmermann M, Sandkühler J (2003). Induction of long-term potentiation of C fibre-evoked spinal field potentials requires recruitment of group I, but not group II/III metabotropic glutamate receptors. *Pain*, 106: 373-379.
- Baba H, Doubell TP, Moore KA, Woolf CJ (2000). Silent NMDA receptor-mediated synapses are developmentally regulated in the dorsal horn of the rat spinal cord. *Journal of Neurophysiology*, 83: 995-962.
- Backonja M, Arndt G, Gombor KA, Check B & Zimmermann M (1994). Response of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain*, 56: 51-57.
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I (2002). Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain*, 125: 310-319.
- Baron R, Baron Y, Disbrow E, Roberts T P L (1999). Brain processing of capsaicin-induced secondary hyperalgesia. A functional MRI study. *Neurology*, 53: 548-557.
- Baudendistel K, Schad LR (2000). *Correction of EPI distortion in Phantoms Using FLASH EPI Fieldmap Techniques*. Proc.ISMRM. Annual Meeting, 8: 1525.
- Bender H-J, Görtelmeyer R, Hölzl R, Kleinböhl D, Konrad C (2002). *Effects of the NMDA-Antagonist Amantadinesulfate on Psychophysical Measures of Sensi-*

- tization in Chronic Pain Patients and Healthy Subjects*. Abstract No 61964, IASP 10th World Congress on Pain, August 2002, San Diego, California USA.
- Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G (1999). Experimental model of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve: changes in neuronal activities in the somatosensory cortices corresponding to the infraorbital nerve. *Exp Brain Res*, 126: 383-398.
- Birbaumer N, Grodd W, Diedrich O, Klose U, Erb M, Lotze M, Schneider F, Weiss U, Flor H (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *NeuroReport*, 9: 1223-1226.
- Bliss TVP, Collingridge GL (1993). A synaptic model of memory: long term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361: 31-39.
- Bromm (1993). Der Infrarotlaser in der Diagnostik normaler und gestörter Schmerzbahnen. *Der Schmerz*, 7:195-203.
- Bromm B, Lorenz J (1998). Neurophysiological evaluation of pain. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 107: 227-253.
- Bromm B, Scharein E, Vahle-Hinz C (2000). Cortex areas involved in the process of normal and altered pain. In: J. Sandkühler, B. Bromm und G.F. Gebhart (Hrsg.). Nervous System Plasticity and Chronic Pain. *Progress in Brain Research*, 129: 289-302.
- Bucher SF, Dieterich M, Wiesmann M, Weiss A, Zink R, Yousry TA, Brandt T (1998). Cerebral Functional Magnetic Resonance Imaging of Vestibular, Auditory and Nociceptive Areas During Galvanic Stimulation. *American Neurological Association*: 120-125.
- Campbell JN, LaMotte RH (1983). Latency to detection of first pain. *Brain.Res.*, 226: 203-208.
- Carr DB, Goudas LC, Denman WT, Brookoff D, Staats PS, Brennen L, Green G, Albin R, Hamilton D, Rogers MC, Firestone L, Lavin PT, Mermelstein F (2004). Safety and efficacy of intranasal ketamine for the treatment of breakthrough pain in patients with chronic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Pain*, 108: 17-27.
- Casey KL (2000). Concepts of pain mechanisms: the contribution of functional imaging of the human brain. In: J. Sandkühler, B. Bromm und G.F. Gebhart (Hrsg.). Nervous System Plasticity and Chronic Pain. *Progress in Brain Research*, 129: 277-287.

- Chen H, Yao D (2004). Discussion on the choice of separated components in fMRI data analysis by spatial independent component analysis. *Magnetic Resonance Imaging*, 22: 827-833.
- Claus D, Hilz MF, Hummer I, Neundorfer B (1987). Methods of measurement of thermal thresholds. *Acta Neurol Scand*. 76: 288-296.
- Claus D, Hilz MJ, Neundorfer B (1990). Thermal discrimination thresholds: a comparison of different methods. *Acta Neurol Scand*. 81: 533-540.
- Coderre T, Katz J, Vaccarino AL, Mack R (1993). Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain*, 52: 259-285.
- Coderre TJ & Melzack R (1992). The role of NMDA receptor-operated calcium channels in persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J. Neurosci.*: pp. 3671-3675.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu, WC, Steffener J, Natelson B H (2004). Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *Journal of Rheumatology*, 31: 364-378.
- Cox RW (1996). AFNI: Software for Analysis and Visualization of Functional Magnetic Resonance Neuroimages. *Computers and Biomedical Research*, 29: 162-173.
- Craig AD (2003). Pain Mechanisms: Labeled Lines Versus Convergence in Central Processing. *Annual Re. Neuroscience*, 26: 1-30.
- Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ (1998). Event-related fMRI of pain: entering an new era in imaging pain. *NeuroReport*, 9: 3019-3023.
- Davis KD & Pope GE (2002). Noxious cold evokes multiple sensations with distinct time courses. *Pain*, 98: 179-185.
- Davis KD, Pope GE, Crawley AP, Mikulis DJ (2002). Neural correlates of prickle sensation: a percept-related fMRI study. *Nature Neuroscience*, 5: 1121-1122.
- Davies SN, Lodge D (1987). Evidence for involvement of N-methyl-aspartate receptors in "wind-up" of class 2 neurones in the dorsal horn of the rat. *Brain Res.*, 424: 402-406.
- Derbyshire SWG, Jones AKP, Creed F, Starz T, Meltzer CC, Townsend DW, Peterson AM, Firestone L (2002). Cerebral Responses to Noxious Thermal Stimulation in Chronic Low Back Pain Patients and Normal Controls. *NeuroImage*, 16: 158-168.

- Derbyshire SWG, Jones AKP, Gyulai F, Clark S, Townsend D, Firestone LL (1997). Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain*, 73: 431-445.
- Dickenson AH (1997). NMDA receptor antagonists; interactions with opioids. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 41: 112-115.
- Dougherty PM, Lenz FA (1994). Plasticity of the somatosensory system following neural injury. In: Boivie J, Hansson P, Lindblom U, editors. Touch, Temperature, and Pain in Health and Disease: Mechanisms and Assessments. *Progress in Pain Research and Management*. Seattle: IASP Press: 439-460.
- Drewes AM, Babenko L, Birket-Smith L, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L (2003). Induction of non-painful and painful intestinal sensations by hypertonic saline: a new human experimental model. *European Journal of Pain*, 7: 81-91.
- Edwards RR, Haythornthwaite JA, Sullivan MJ, Fillingim RB (2004). Catastrophizing as a mediator of sex differences in pain: differential effects for daily pain versus laboratory-induced pain. *Pain*, 111: 335-341.
- Eide PK (2000). Wind-up and the NMDA receptor complex from a clinical perspective. *European Journal of Pain*, 4: 5-17.
- Eide PK, Stubhaug A (1998). Relief of trigeminal neuralgia after percutaneous retro-gasserian glycerol rhizolysis is dependent on normalization of abnormal temporal summation of pain, without general impairment of sensory perception. *Neurosurgery*, 43: 462-474.
- Eide PK, Stubhaug A, Öye I, Breivik H (1995). Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain*, 61: 221-228.
- Ellrich J, Bromm B, Hopf HC (1997). Pain-evoked Blink reflex. *Muscle Nerve*, 20: 265-270.
- Erk S, Kiefer M, Grothe J, Wunderlich AP, Spitzer M, Walter H (2003). Emotional context modulates subsequent memory effect. *NeuroImage*, 18: 439-447.
- Fillingim RB, Maixner W, Kincaid S, Silva S (1998). Sex differences in temporal summation but not sensory-discriminative processing of thermal pain. *Pain*, 75: 121-127.
- Francis S, Rolls ET, Bowtell R, McGlone F, O'Doherty J, Browning A, Clare S, Smith E (1999). The representation of pleasant touch in the brain and its relationship with taste and olfactory areas. *NeuroReport*, 10: 453-459.

- Flor H (1988). Symptom-specific psychophysiological responding in temporomandibular pain patients. *Journal of Psychophysiology*, 2: 133.
- Flor H (1991). *Psychobiologie des Schmerzes*. Bern: Huber.
- Flor H (1996). Verhaltensmedizinische Maßnahmen chronischer Schmerzen. In H-D Basler, C Franz, B Kröner-Herwig, H P Rehfisch & H Seemann (Hrsg.). *Psychologische Schmerztherapie: Grundlagen, Diagnostik, Krankheitsbilder, Behandlung*. Berlin: Springer: 123-139.
- Flor H (2002a). The modification of cortical reorganization and chronic pain by sensory feedback. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback*, 27: 215-227.
- Flor H (2002b). Painful memories. Can we train chronic pain patients to „forget“ their pain?. *EMBO Rep*, 3: 288-291.
- Flor H (2002c). Phantom-limb pain: characteristics, causes, and treatment. *Lancet Neurol*, 1: 182-189.
- Flor H (2003). Kortikale Reorganisation und Schmerz: Empirische Befunde und therapeutische Implikationen. In: Einhäupl K, Gastpar M (Hrsg): *Schmerz in Psychiatrie und Neurologie. Bayer-ZNS-Symposium XVII*. Springer: 32-45.
- Flor H (2004). Visualisierung von Phantom- und Rückenschmerzen durch bildgebende Verfahren. Implikationen für die Behandlung. *Orthopäde*, 33: 553-557.
- Flor H, Behle DJ, Birbaumer N (1993). Assessment of pain-related cognitions in chronic pain patients. *Behaviour Research and Therapy*, 31 (1): 63-73.
- Flor H, Birbaumer N (1993). Comparison of the efficacy of electromyographic BFB, cog.-behav. Therapy and conservative medical interventions in the treatment of chron. Musculoskeletal pain. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 61 (4): 653-658.
- Flor H, Birbaumer N, Schugens MM, Lutzenberger W (1992). Symptom-specific psychophysiological responses in chronic pain patients. *Psychophysiology*, 29 (4): 452-460.
- Flor H, Birbaumer N, Schulz R, Grüsser SM, Mucha RF (2002). Pavlovian conditioning of opioid and nonopioid pain inhibitory mechanisms in humans. *European Journal of Pain*, 6: 395-402.
- Flor H, Birbaumer N, Turk DC (1987). Ein Diathese-Stress-Modell chronischer Rückenschmerzen: Empirische Überprüfung und therapeutische Implikationen. In: W.D. Gerber, W. Miltner & K Mayer (Hrsg.). *Verhaltensmedizin: Ergebnisse und Perspektiven empirischer Forschung*. Weinheim: Edition Medizin.

- Flor H, Diers M, Birbaumer N (2004). Peripheral and electrocortical responses to painful and non-painful stimulation in chronic pain patients, tension headache patients and healthy controls. *Neuroscience Letters* 361: 147-150.
- Flor H, Hermann C (2003). Der kognitiv-behaviorale Ansatz in der Behandlung chronischen Schmerzes. In Besler D, Franz D, Kröner-Herwig B & Rehfisch H (Eds.): *Psychologische Schmerztherapie*, 5: 589- 591. Heidelberg: Springer.
- Flor H, Knost B, Birbaumer N (2002). The role of operant conditioning in chronic pain: an experimental investigation. *Pain*, 95: 111-118.
- Flor H, Mühlnickel W, Karl A, Denke C, Fritzsche K, Grüsser S und Taub E (2000). A neural substrate of nonpainful phantom limb phenomena. *Neuroreport* , 11: 1407-1411.
- Flor H, Schugens, M (1992). Discrimination of muscle tension in chronic pain patients and healthy controls. *Biofeedback and Selfregulation*, 17/3: 165-177.
- Flor H, Turk DC (1988). Chronic back pain and rheumatoid arthritis: predicting pain and disability from cognitive variables. *Journal of Behavioral Medicine*, 11 (3): 251-265.
- Flor H, Turk DC (2000). *A Biobehavioral Perspective of Chronic Pain and its Management*. APA Press, Washington, in Press.
- Fordyce WE (1976). *Behavioral methods for chronic pain and illness*. Saint Louis: The C.V. Mosby Company.
- Galfe G, Lautenbacher S, Hölzl R & Strian F (1990). Diagnosis of small-fibre neuropathy: computer-assisted methods of combined pain and thermal sensitivity determination. *Hospimedica*, 8(7): 38-48.
- Georgi J, Stippich C, Tronnier V, Heiland S, Sartor K (2003). fMRI during Deep Brain Stimulation: A Safety Study. *NeuroImage*, 19: 406.
- Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw D J (2004). Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum.*, 50: 613-623.
- Göbel H, Stolze H, Dworschak M & Heinze A (1995). Der N-Methyl-D-Aspartat-(NMDA)-Antagonist Amantadinsulphat in der Prophylaxe der Migräne - Erste Erfahrungen. *Der Schmerz*, 9: Suppl. 1, 46.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ (2004). Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brian*, 127: 835-843.

- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*, 46: 1333-1343.
- Graven-Nielsen T, Arendt-Nielsen L, Mense S (2002). Thermosensitivity of muscle: high-intensity thermal stimulation of muscle tissue induces muscle pain in humans. *Journal of Physiology*, 540.2: 647-656.
- Haines DR, Gaines SP (1999). N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain*, 83: 283-287.
- Handwerker HO & Kobal G (1993). Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiological Reviews*, 73(3): 639-671.
- Hasenbring M, Klasen B (2005). Psychologische und Psychobiologische Modelle der Schmerzchronifizierung. *Psychoneuro*, 31: 92-95.
- Hautzinger M, Bailer M (1993). Allgemeine Depressions Skala. Beltz Test.
- Hemmer H, Hölzl R, Kleinböhl D, Miller D & Möltner A (1993). Veränderung der Wahrnehmung prolongierter tonischer Hitzeschmerzreize bei chronischen Schmerzpatienten und gesunden Kontrollen. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*, 7: Suppl. 1, 8.
- Herrero JF, Laird JM, Lopez-Garcia JA (2000). Wind-up of spinal cord neurones and pain sensation: much ado about something? *Prog. Neurobiol.*, 61: 169-203.
- Hocking G & Cousins MF (2003). Ketamine in Chronic Pain Management: An Evidence-Based Review. *Anesth. Analg*, 97: 1730-1739.
- Hölzl R, Kleinböhl D, Huse E (2005). Implicit Operant Learning of Pain Sensitization. *Pain*, 115:12-20.
- Hölzl R, Kleinböhl D, Miller D, Möltner A, Osswald P M, Rommel C (1993). Graphische Größenschätzskalen, psychologische und psychophysikalische Verfahren in der Beurteilung phasischer und tonischer Hitzeschmerzreize. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*, 7: Suppl. 1, 39.
- Hölzl R, Möltner A, Haslbeck M, Strian F (1993). Validitätsbedingungen thermozeptiver Maße in der Diagnostik der diabetischen Neuropathie kleiner Nervenfasern (*Forschungsbericht Nr. 24 aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie der Universität Mannheim*), Mannheim
- Ikeda H, Heinke B, Ruscheweyh R, Sandkühler J (2003). Synaptic Plasticity in Spinal Lamina I Projection Neurons That Mediate Hyperalgesia. *Science*, 299:1237-1239.

- Ikoma A, Fartasch M, Heyer G, Miyachi Y, Handwerker H, Schmelz M (2004). Painful stimuli evoke itch in patients with chronic pruritus. *Neurology*, 92:212-217.
- Ilkjaer S, Dirks J, Brennum J, Wernberg M, Dahl JB (1997). Effect of systemic N-methyl-D-aspartate receptor antagonist (dextromethorphan) on primary and secondary hyperalgesia in humans. *British Journal of Anaesthesia*, 79: 600-605.
- Janssen SA, Spinhoven P, Arntz A (2004). The effects of failing to control pain: an experimental investigation. *Pain*, 107: 227-233.
- Jones AK, Kulkarni B, Derbyshire SW (2002). Functional imaging of pain perception. *Curr. Rheumatol. Rep*, 4: 329-333.
- Jones AKP, Kulkarni B, Derbyshire SMG (2003). Pain mechanisms and their disorders. *British Medical Bulletin*, 65: 83-93.
- Kállai I, Barke A, Voss U (2004). The effects of experimenter characteristics on pain reports in women and men. *Pain* 112: 142-147.
- Kemler MA, Reulen JPH, van Kleef M, Barendse GA, van den Wildenberg FA, Spaans F (2000). Thermal thresholds in complex regional pain syndrome type. *Clin Neurophysiol*. 111: 1561-1568.
- Klein T, Magerl W, Hopf H-C, Sandkühler J, Treede R-D (2004). Perceptual Correlates of Nociceptive Long-Term Potentiation and Long-Term Depression in Humans. *Journal of Neuroscience*, 24: 964-971.
- Kleinböhl D (1996). Psychophysikalische Korrelate von Anpassungsprozessen bei lang andauernden Schmerzreizen bei Gesunden und chronischen Schmerzpatienten. *Shaker*, Aachen.
- Kleinböhl D, Amann M, Baudendistel K, Hölzl R, Schad L (2002). Evaluation of a diagnostic tonic heat pain fMRI procedure with continuous rating of pain perception at four randomized stimulus intensity. *Neuroimage*, 16:6 Special Issue (ISSN 1053-8119).
- Kleinböhl D, Baus D, Hornberger U, Hölzl R (2005). Schmerzgedächtnis und Sensibilisierung. *Psychoneuro*, 31: 84-91.
- Kleinböhl D, Görtelmeyer R, Bender H-J, Hölzl R (2006). Amatadine sulfate reduces experimental sensitization and pain in chronic back pain patients. *Anesthesia & Analgesia*, 102: 840-847.

- Kleinböhl D, Hölzl R, Möltner A, Rommel C, Weber C, Osswald PM (1999). Psychophysical measures of sensitization to tonic heat discriminate chronic pain patients. *Pain*, 81: 35-43.
- Klepstadt P, Maurset A, Moberg ER, Oye I (1990). Evidence of a role for NMDA receptors in pain perception. *Eur. J. Pharmacol*, 187: 513-518.
- Koeppel C, Flor H (2005). Schmerzgedächtnis und kortikale Plastizität. *Psychoneuro*, 31: 81-83.
- Koppert W, Angst M, Alsheimer M, Sittl R, Albrecht S, Schüttler J, Schmelz M (2003). Naloxone provokes similar pain facilitation as observed after short-term infusion of remifentanyl in humans. *Pain*, 106: 91-99.
- Koppert W, Sittl R, Scheuber K, Alsheimer M, Schmelz M, Schuettler J (2003). Differential modulation of remifentanyl-induced analgesia and postinfusion hyperalgesia by S-ketamine and clonidine in humans. *Anesthesiology*, 99: 252-159.
- Koppert W, Weigand M, Neumann F, Sittl R, Schuettler J, Schmelz M, Hering W (2004). Perioperative intravenous Lidocaine has preventive effects on postoperative pain and Morphine consumption after Major Abdominal surgery. *Anesth.Analg.*, 98: 1050-1055.
- LaMotte RH (1979). Intensive and temporal determinants of thermal pain. In D. Kenshalo (Ed.), *Sensory functions of the skin in primates*. Oxford: Pergamon Press.
- Lautenbacher S, Pauli P, Zaudig M, Birbaumer N (1998). Attentional control of pain perception: the role of hypochondriasis. *Journal of Psychosomatic Research*, 44: 251-259.
- Leis S, Weber M, Schmelz M, Birklein F (2004). Facilitated neurogenic inflammation in unaffected limbs of patients with complex regional pain syndrome. *Neuroscience Letters*, 359: 163-166.
- Lethem J, Slade PD, Troup JDG & Bentley G (1983). Outline of a fear-avoidance model of exaggerated pain perception - I. *Behav. Res. Ther.*, 21(4): 401-408.
- Levy D, Abraham R, Reid G (1989). A comparison of two methods for measuring thermal thresholds in diabetic neuropathy. *N Neurol Neurosurg Psychiatry*. 52: 1072-1077.
- Li J, Simone DA, Larson AA (1999). Windup leads to characteristics of central sensitization. *Pain*, 79: 75-82.

- Luc J, Rabkin S, Granato A, Boudah A, Ohara PT (2003). Analgesia and hyperalgesia from GABA-mediated modulation of the cerebral cortex. *Nature*, 424: 316-320.
- Magerl W, Ali Z, Ellrich J, Meyer RA, Treede RD (1999). C-and A δ -fiber components of heat-evoked cerebral potentials in healthy human subjects. *Pain*, 82: 127-137.
- Magerl W, Wilk SH, Treede R-D (1998). Secondary hyperalgesia and perceptual wind-up following intradermal injection of capsaicin in humans. *Pain*, 74: 257-268.
- Maihofner C, Schmelz M, Forster C, Neundorfer B, Handwerker HO (2004). Neural activation during experimental allodynia: a functional magnetic resonance imaging study. *Eur.J Neurosci*, 19:3211-3218.
- Margraf J (Hrsg.) (2000). *Lehrbuch der Verhaltenstherapie*. Band 2
- Mauderli AP, Vierck CJ jr, Cannon RL, Rodrigues A, Shen C (2003). Relationships between skin temperature and temporal summation of heat and cold pain. *J Neurophysiol*, 90: 100-109.
- Max MB, Byas-Smith MG, Gracely RH, Bennett GJ (1995). Intravenous infusion of the NMDA antagonist, ketamine, in chronic posttraumatic pain with allodynia: a double-blind comparison to alfentanil and placebo. *Clin. Neuropharmacol.*, 18: 360-368.
- Mendell LM (1966). Physiological properties of unmyelinated fiber projections to the spinal cord. *Exp.Neurol.*, 16: 316-332.
- Mense S (1993). Nociception from skeletal muscle in relation to muscle pain. *Pain*, 54: 241-289.
- Mense S (2001). Pathophysiologie des Rückenschmerzes und seine Chronifizierung. *Der Schmerz*, 6: 413-417.
- Mense S (2004). Funktionelle Neuroanatomie und Schmerzreize. *Schmerz*, 18: 225-237.
- Mense S, Hoheisel U, Kaske A, Reinert A (1997). Muscle pain: basic mechanisms and clinical correlates. In: T.S. Jensen JA, Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.), *Progress in Pain Research and Management*. Vol. 8. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. IASP Press, Seattle, WA.
- Mertz H (2003). Review article: visceral hypersensitivity. *Aliment Pharmacol Ther*, 17: 623-633.

- Meyer H, Kleinböhl D, Baudendistel K, Bock M, Hölzl R, Rabuffetti-Lehle M, Trojan J, Schad LR (2001). Ereigniskorrelierte funktionelle Magnetresonanztomographie zur Erforschung der zerebralen Schmerzverarbeitung. *Zeitschrift für medizinische Physik*, 1 (1): 5-13.
- Mitchell BM, Byas-Smitz MG, Gracely RH, Bennett GJ (1995). Intravenous Infusion of the NMDA Antagonist, Ketamine, in Chronic Posttraumatic Pain with Allodynia: A Double-Blind Comparison to Alfentanil and Placebo. *Clinical Neuropharmacology*, 18,4: 360-368.
- Möltner A, Hölzl R, Lautenbacher S, Roscher S & Strian F (1993). Normwerte und Zuverlässigkeit der Messungen von Kälte-, Wärme- und Hitze-schmerz-Schwellen für die Funktionsprüfung kleiner Nervenfasern (*Forschungsbericht Nr. 23 aus dem Otto-Selz-Institut für Psychologie und Erziehungswissenschaft der Universität Mannheim*). Mannheim.
- Moore KA, Baba H, Woolf CJ (2000). Synaptic transmission and plasticity in the superficial dorsal horn. In: Sandkühler J, Bromm B, Gebhart GF, editors. Nervous system plasticity and chronic pain, *Progress in brain research* 129. Amsterdam: Elsevier: 63-80.
- Nicolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L & Jensen TS (1996). The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain*, 67: 69-77.
- O'Connor DP (2004). Comparison of two psychometric scaling methods for ratings of acute musculoskeletal pain. *Pain*, 110: 488-494.
- Ohara S, Crone NE, Weiss N, Treede R-D, Lenz FA (2004). Cutaneous Painful Laser Stimuli Evoke Responses Recorded Directly From Primary Somatosensory Cortex in Awake Humans. *J Neurophysiol*, 91: 2734-2746.
- Oshiro Y, Fujita N, Tanaka H, Hirabuki N, Nakamura H, Yoshiya I (1998). Functional mapping of pain-related activation with echo-planar MRI: Significance of the SII-insular region. *NeuroReport*, 9: 2285-2289.
- Park KM, Max MB, Robinovitz E, Gracely RH, Bennett GJ (1995). Effects of intravenous ketamine, alfentanil, of placebo on pain, pinprick hyperalgesia, and allodynia produced by intradermal capsaicin in human subjects. *Pain*, 63: 163-172.

- Paulson PE, Minoshima S, Morrow TJ, Casey KL (1998). Gender differences in pain perception and patterns of cerebral activation during noxious heat stimulation in humans. *Pain*, 76: 223-229.
- Pedersen JL, Andersen OK, Arendt-Nielsen L, Kehler H (1998). Hyperalgesia and temporal summation of pain after heat injury in man. *Pain*, 74: 189-197.
- Persson J, Axelsson G, Hallin RG & Gustafsson LL (1995). Beneficial effects of ketamine in a chronic pain state with allodynia, possibly due to central sensitization. *Pain*: 217-222.
- Petersen KL, Rowbotham MC (1999). A new human experimental pain model: the heat/capsaicin sensitization model. *NeuroReport*. 10. 1511-1516.
- Philips, HD (1987). Avoidance behaviour and its role in sustaining chronic pain. *Behaviour research and therapy*. 25 No. 4.
- Ploghaus A, Tracey I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Nicholas J, Rawlins P (1999). Dissociating Pain from Its Anticipation in the Human Brain. *Science*, 284: 1979-1981.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (2003). Functional activity mapping of the mesial hemispheric wall during anticipation of pain. *NeuroImage*, 19: 1738-1747.
- Porro CA, Cettolo V, Francescato MP, Baraldi P (1998). Temporal and Intensity Coding of Pain in Human Cortex. *Journal of Neurophysiology*, 80: 3312-3320.
- Press WH, Teukolsky SA, Vetterling WT, Flannery BP (1992). *Numerical Recipes in C, The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 2.Auflage, Cambridge.
- Price DD, Hull, CD, Buckwald NA (1976). Intracellular responses of dorsal horn cells to cutaneous and sural nerve A and C fiber stimuli. *Exp Neurol*, 33: 291-309.
- Price DD, Hu JW, Dubner R, Gracely RH (1977). Peripheral suppression of first pain and central summation of second pain evoked by noxious heat pulses. *Pain*, 3: 57-68.
- Price DD, Harkins SW (1987). Combined use of experimental pain and visual analogue scales in providing standardized measurement of clinical pain. *The Clinical J. of Pain*, 3: 1-8.
- Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ (1994). The N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain*, 59: 165-174.

- Price DD, Mao J, Mayer DJ (1997). Central consequences of persistent pain states. In: TS Jensen, JA Turner and Z Wiesenfeld-Hallin (Eds.), *Progress in Pain Research and Management* Vol 8. Proceedings of the 8th World Congress on Pain. IASP Press. Seattle. WA.
- Pridmore S, Samilowitz H, Oberoi G (2003). The Brain and Chronic Pain. *German Journal of Psychiatry*, 6: 8-15.
- Quack G (1994). *Glutamat-Antagonisten in der Schmerztherapie*. Symposium medical. Aktuelle medizinische Fortbildung, 12: 6.
- Rabben T, Skejelbred P, Oye I (1999). Prolonged analgesic effect of ketamine, an N-methyl-D-aspartate receptor inhibitor, in patients with chronic pain. *Journal of Pharmacol. Exp. Ther.*, 289: 1060-1066.
- Rainville P, Carrier B, Hofbauer R K, Bushnell M C, Duncan G H (1999). Dissociation of sensory and affective dimensions of pain using hypnotic modulation. *Pain*, 82: 159-171.
- Ren K (1994). Wind-up and the NMDA receptor: from animal studies to humans. *Pain*, 59: 157-158.
- Reulen JPH, Lansbergen MDI, Verstraete E, Spaans F (2003). Comparison of thermal threshold tests to assess small nerve fiber function: limits vs. levels. *Clinical Neurophysiology*, 114: 556-563.
- Röper B (2002). Den Schmerz besiegen. *Focus*, 23: 132-144.
- Saab CY & Willis WD (2003). The cerebellum: organization, functions and its role in nociception. *Brain Research Review*, 42: 85-95.
- Salvador S, Brovelli A, Longo R (2002). A simple and fast technique for on-line fMRI data analysis. *Magnetic Resonance Imaging*, 20: 207-213.
- Sandkühler J (2000). Learning and memory in pain pathways. *Pain*, 88: 113-118.
- Sandkühler J (2001). Schmerzgedächtnis. Entstehung, Vermeidung und Löschung. *Deutsches Ärzteblatt*, 42:2725-2730.
- Sandkühler J (2005). Neurobiologische Grundlagen des Schmerzgedächtnisses. *Psychoneuro*, 31: 77-80.
- Schad LR, Wiener E, Baudendistel KT, Müller E, Lorenz, WJ (1995). Event-related functional MR imaging of visual cortex stimulation at high temporal resolution using a standard 1.5T imager. *Magn. Reson. Imaging*, 13, 6: 899-901.
- Schaible HG, Schmidt RF. Nozizeption und Schmerz in: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.). *Physiologie des Menschen*. 27. Auflage. Springer Berlin: 236-249.

- Schulte H, Graven-Nielsen T, Sollevi A, Jansson Y, Arendt-Nielsen L, Segerdahl M (2003). Pharmacological modulation of experimental phasic and tonic muscle pain by morphine, alfentanil and ketamine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 47: 1020-1030.
- Severin F, Lehmann WP, Strian F (1985). Subjective sensitization to tonic heat as an indicator of thermal pain. *Pain*, 21.
- Spielberger CD (1972). Anxiety as an emotional state. In C.D. Spielberger (Hrsg.): *Anxiety: Current trends in theory and research*. Band 1. Academic Press. New York.
- Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press. Palo Alto, Calif.
- Staud R, Price DD, Robinson ME, Mauderli AP, Vierck CJ (2004). Maintenance of windup of second pain requires less frequent stimulation in fibromyalgia patients compared to normal controls. *Pain*, 110: 689-696).
- Staud R, Robinson ME, Vierck CJ jr, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD (2003). Ratings of experimental pain and pain-related negative affect predict clinical pain in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain*, 105: 215-222.
- Stohler CS, Kowalski CJ (1999). Spatial and temporal summation of sensory and affective dimensions of deep somatic pain. *Pain*, 79: 165-173.
- Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Kreunen M, Foss A (1997). Mapping of punctuate hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41: 1124-1132.
- Svendsen F, Tjølsen A, Hole K (1998). AMPA and NMDA receptor-dependent spinal LTP after nociceptive tetanic stimulation. *NeuroReport*, 9: 1185-1190.
- Svendsen F, Tjølsen A, Rygh LJ, Hole K (1999). Expression of long term potentiation in single wide dynamic range neurons in the rat is sensitive to blockade of glutamate receptors. *Neurosci Lett*, 259: 25-28.
- Tabahashi H, Miyazaki M, Takashi N, Yanagida H, Morita S (1998). The NMDA-receptor antagonist ketamine abolishes neuropathic pain after epidural administration in a clinical case. *Pain*, 75: 391-394.
- Talbot JD, Duncan GH, Bushnell MC (1989). Effects of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) on the sensory-discriminative dimension of pain perception. *Pain*, 36:231-238.

- Treede RD, Apkarian AV, Bromm B, Greenspan JD, Lenz FA (2000). Cortical representation of pain: functional characterization of nociceptive areas near the lateral sulcus. *Pain*, 87: 113-119.
- Treede RD, Kenshalo DR, Gracely RH, Jones AKP (1999). The cortical representation of pain. *Pain*, 79: 105-111.
- Tölle TR (1997). Chronischer Schmerz. In: T Herdegen, TR Tölle und M Bähr (Eds.). *Klinische Neurobiologie. Molekulare Pathogenese und Therapie von neurologischen Erkrankungen*. Spektrum Akademischer Verlag. Heidelberg: u.a.: 307-336.
- Tölle TR, Berthele A, Schadrack J, Ziegelgänsberger W (1996). Involvement of glutamatergic neurotransmission and protein kinase C in spinal plasticity and the development of chronic pain. *Prog. Brain Res.*, 110: 193-206.
- Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Zieglgänsberger W, Willoch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P (1999). Region-Specific Encoding of Sensory and Affective Components of Pain in the Human Brain: A Positron Emission Tomography Correlation Analysis. *Ann Neurol.*, 45: 40-47.
- Tommaso de M, Stramaglia S, Schoffelen JM, Guido M, Libro G, Losito L, Sciricchio V, Sardaro M, Pellicoro M, Puca FM (2003). Steady-state visual evoked potentials in the low frequency range in migraine: a study of habituation and variability phenomena. *International Journal of Psychophysiology*, 49: 165-174.
- van Ackern K, Albrecht DM, Haas S, Hölzl R, Kleinböhl D, Möltner A, Osswald PM, Rommel C (1994). Psychophysikalische Korrelate veränderter Schmerzwahrnehmung bei chronischen Schmerzpatienten im experimentellen Schmerzmodell tonischer Hitzereize. *Der Schmerz. Konzepte, Klinik und Forschung*. Suppl. 1: 33.
- Vierck Jr CJ, Cannon RL, Fry G, Maixner W, Whitsel BL (1997). Characteristics of temporal summation of second pain sensations elicited by brief contact of glabrous skin by a preheated thermode. *J. Neurophysiol*, 78: 992-1002.
- Vlaeyen JW, Linton SJ (2000). Fear-avoidance and its consequences in chronic musculoskeletal pain: a state of the art. *Pain*, 85: 317-332.
- Vos BP, Benoist JM, Gautron M, Guilbaud G (2000). Changes in neuronal activities in the two ventral posterior medial thalamic nuclei in an experimental model

- of trigeminal pain in the rat by constriction of one infraorbital nerve. *Somatosens Mot Res*, 17: 109-122.
- Wager TD, Rilling J, Smits EE, Sokolik A, Casey K, Kosslyn SM, Davidson RJ, Rose RM, Cohen JD (2004). Placebo-induced changes in fMRI in the anticipation and experience of pain. *Science*, 303: 1162-1167.
- Warncke T, Stubhaug A, Jorum E (1997). Ketamine, an NMDA-receptor antagonist, suppresses spatial and temporal properties of burn-induced secondary hyperalgesia in man: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain*, 72: 99-106.
- Weber C. (1998). NMDA-Rezeptorantagonisten in der Schmerztherapie. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*, 33,8: 475-483.
- Wiech K, Kiefer R-T, Töpfner S, Preissl H, Braun C, Unertl K, Flor H, Birbaumer N (2004). A Placebo-Controlled Randomized Crossover Trial of the N-Methyl-D-Aspartic Acid Receptor Antagonist, Memantine, in Patients with Chronic Phantom Limb Pain. *Anesth. Analg*, 98: 408-413.
- Wilcox GL (1991). Excitatory neurotransmitters and pain. In: MR Bond, JE Charlton & CJ Woolf (Eds). *Proceeding of the Vith World Congress on Pain*. Elsevier Science Publishers BV: 97-117.
- Wilder-Smith OHG, Tassonyi E, Arendt-Nielsen L (2002). Preoperative back pain is associated with diverse manifestations of central neuroplasticity. *Pain*, 97: 189-194.
- Willis WD, Sluka KA, Rees H, Westlund KN (1996). Cooperative mechanisms of neurotransmitter action in central nervous sensitization. *Prog Brain Res.*, 110: 151-166.
- Woolf CJ, Thompson WN (1991). The induction & maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation: implications of postinjury hypersensit states. *Pain*, 44: 293-299.
- Woolf CJ, Salter MW (2000). Neuronal Plasticity: Increasing the Gain in Pain *Science*, 288: 1765-1768.

IV Versicherung

Ich versichere, dass ich die vorliegende Dissertation ohne die Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich übernommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Diese Arbeit hat in gleicher oder ähnlicher Form noch keiner Prüfungsbehörde vorgelegen.

Mannheim, den 18.04.2006

Dipl.-Psych. Martina Rabuffetti-Lehle

ANHANG

9 Anhang

9.1 Teilstudie Evaluation eines Kontinuierlichen Herstellungsverfahrens

9.1.1 Deskriptive Statistik

9.1.2 Inferenzstatistik

9.2 Pilotstudie Funktionelle Bildgebung

9.2.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung

9.2.2 Handanweisung für die MRI-Prozeduren und Instruktionen

9.2.3 Protokollblatt Pilotstudie MR

9.3 Hauptstudie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden

9.3.1 Datenblätter

9.3.1.1 Checkliste

9.3.1.2 Probandendaten

9.3.1.3 Schmerzempfindungsskala (SES)

9.3.1.4 Allgemeine Depressionsskala (ADS-K)

9.3.1.5 Stait-Trait-Anxiety-Inventory (STAI X2)

9.3.2 Instruktionen zur Dualen Sensibilisierungsprozedur

9.3.3 Deskriptive Statistik

9.3.3.1 Nebenwirkungen/ADS/STAIX2

9.3.4 Inferenzstatistik

9.3.4.1 Ergebnisse aus dem Mixed-Model

9.3.4.2 Regressionsberechnungen

9.3.4.2.1 Regression ΔE auf die Reizstärke (Verum)

9.3.4.2.2 Regression ΔT auf die Reizstärke (Verum)

9.3.4.2.3 Regression VAS auf die Reizstärke (Verum)

9.3.4.3 Psychophysikalische Schwellen

9.3.4.4 Reaktionszeitmittelwerte

9.3.4.4.1 Gruppenvergleich der Reaktionszeiten Run 1

9.3.4.4.2 Gruppenvergleich der Reaktionszeiten Run 3

9.3.5 Votum der lokalen Ethikkommission

9.1 Teilstudie Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung

Der Anhang zur Teilstudie Evaluation einer Kontinuierlichen Größenschätzung enthält unter den Punkten 9.1.1 die deskriptive Statistik und unter dem Punkt 9.2.1 die Inferenzstatistik zum Vergleich der Sensibilisierungskennwerte ΔE aus der Dualen Sensibilisierungsprozedur und ΔVAS aus der Kontinuierlichen Größenschätzung.

9.1.1 Deskriptive Statistik

KFG Q1: Vergleich Sensibilisierung P3/P4
2003

09:31 Tuesday, May 13,

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
1	KON	10	TRIAL
2	KON	10	TSTART
3	KON	10	VASMAX
4	KON	10	VASINT1
5	KON	10	VASINT2
6	KON	10	DELTAVAS
7	KON	10	T_STIM	42.95	43.28	44.62	45.28
8	KON	10	T_REAK	43.71	44.06	44.66	45.07
9	KON	10	DT	0.76	0.78	0.04	-0.21
10	KON	10	GRS	0.62	0.50	0.00	-0.38
11	KON	10	S_RATING	15.00	40.00	45.00	60.00
12	KON	10	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
13	KON	10	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
14	KON	16	TRIAL
15	KON	16	TSTART
16	KON	16	VASMAX
17	KON	16	VASINT1
18	KON	16	VASINT2
19	KON	16	DELTAVAS
20	KON	16	T_STIM	41.58	41.91	43.25	43.91
21	KON	16	T_REAK	41.63	41.84	42.87	43.81
22	KON	16	DT	0.05	-0.07	-0.38	-0.10
23	KON	16	GRS	0.00	-0.12	-0.25	-0.25
24	KON	16	S_RATING	30.00	30.00	50.00	60.00
25	KON	16	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
26	KON	16	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
27	KON	710	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
28	KON	710	TSTART	261.00	406.50	344.50	731.00
29	KON	710	VASMAX	48.12	51.56	63.59	37.81
30	KON	710	VASINT1	44.69	51.56	61.31	36.95
31	KON	710	VASINT2	36.09	32.37	54.71	21.77
32	KON	710	DELTAVAS	-8.60	-19.19	-6.59	-15.19
33	KON	710	T_STIM	43.80	44.13	45.47	46.13
34	KON	710	T_REAK	43.63	44.16	45.32	46.17
35	KON	710	DT	-0.17	0.03	-0.15	0.04
36	KON	710	GRS	-0.38	0.38	-0.50	0.00
37	KON	710	S_RATING	30.00	35.00	55.00	40.00
38	KON	710	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
39	KON	710	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
40	KON	711	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
41	KON	711	TSTART	293.00	420.50	356.50	743.00
42	KON	711	VASMAX	44.69	41.25	89.38	110.00
43	KON	711	VASINT1	40.96	37.52	75.05	98.26
44	KON	711	VASINT2	32.37	36.09	86.51	110.00
45	KON	711	DELTAVAS	-8.59	-1.43	11.46	11.74
46	KON	711	T_STIM	44.28	44.61	45.95	46.61
47	KON	711	T_REAK	44.32	44.65	45.96	46.47
48	KON	711	DT	0.04	0.04	0.01	-0.14
49	KON	711	GRS	0.25	0.00	0.00	-0.38
50	KON	711	S_RATING	5.00	15.00	25.00	60.00
51	KON	711	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
52	KON	711	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
53	KON	712	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
54	KON	712	TSTART	294.00	416.50	352.00	709.00
55	KON	712	VASMAX	34.38	48.12	72.19	53.28
56	KON	712	VASINT1	32.37	46.41	71.33	51.27
57	KON	712	VASINT2	18.91	20.62	52.13	43.26
58	KON	712	DELTAVAS	-13.46	-25.79	-19.20	-8.02
59	KON	712	T_STIM	46.40	46.73	48.07	48.73

60	KON	712	T_REAK	45.93	45.38	47.23	47.65
61	KON	712	DT	-0.47	-1.35	-0.84	-1.08
62	KON	712	GRS	-0.25	-0.25	0.00	-0.62
63	KON	712	S_RATING	15.00	55.00	70.00	65.00
64	KON	712	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
65	KON	712	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
66	KON	714	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00

KFG Q1: Vergleich Sensibilisierung P3/P4
2003

09:31 Tuesday, May 13,

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
67	KON	714	TSTART	305.50	423.50	371.00	715.50
68	KON	714	VASMAX	20.62	6.88	25.78	18.91
69	KON	714	VASINT1	1.72	2.01	25.49	18.62
70	KON	714	VASINT2	8.02	0.00	6.02	2.87
71	KON	714	DELTAVAS	6.30	-2.01	-19.48	-15.76
72	KON	714	T_STIM	42.09	42.42	43.76	44.42
73	KON	714	T_REAK	42.26	42.46	44.06	44.53
74	KON	714	DT	0.17	0.04	0.30	0.11
75	KON	714	GRS	0.12	0.00	0.12	-0.12
76	KON	714	S_RATING	0.00	0.00	10.00	15.00
77	KON	714	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
78	KON	714	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
79	KON	715	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
80	KON	715	TSTART	268.00	391.50	329.50	700.50
81	KON	715	VASMAX	29.22	27.50	67.03	99.69
82	KON	715	VASINT1	29.22	27.50	60.44	85.08
83	KON	715	VASINT2	10.31	26.64	51.56	97.97
84	KON	715	DELTAVAS	-18.91	-0.86	-8.88	12.89
85	KON	715	T_STIM	44.75	45.08	46.42	47.08
86	KON	715	T_REAK	44.90	45.15	46.35	47.07
87	KON	715	DT	0.15	0.07	-0.07	-0.01
88	KON	715	GRS	0.25	0.38	-0.38	-0.50
89	KON	715	S_RATING	0.00	15.00	95.00	95.00
90	KON	715	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
91	KON	715	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
92	KON	716	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
93	KON	716	TSTART	287.50	411.00	349.50	721.00
94	KON	716	VASMAX	36.09	25.78	56.72	82.50
95	KON	716	VASINT1	36.09	25.78	43.83	72.76
96	KON	716	VASINT2	25.78	18.05	53.57	79.92
97	KON	716	DELTAVAS	-10.31	-7.73	9.74	7.16
98	KON	716	T_STIM	42.19	42.52	43.86	44.52
99	KON	716	T_REAK	42.34	42.42	43.95	44.48
100	KON	716	DT	0.15	-0.10	0.09	-0.04
101	KON	716	GRS	0.12	-0.12	0.25	-0.12
102	KON	716	S_RATING	5.00	15.00	25.00	45.00
103	KON	716	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
104	KON	716	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
105	KON	717	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
106	KON	717	TSTART	275.00	399.00	337.00	709.00
107	KON	717	VASMAX	37.81	49.84	89.38	103.12
108	KON	717	VASINT1	24.06	30.08	58.44	60.16
109	KON	717	VASINT2	37.24	48.12	83.65	100.26
110	KON	717	DELTAVAS	13.18	18.05	25.21	40.11
111	KON	717	T_STIM	42.69	43.02	44.36	45.02
112	KON	717	T_REAK	43.61	42.72	44.16	44.58
113	KON	717	DT	0.92	-0.30	-0.20	-0.44
114	KON	717	GRS	1.00	-0.25	-0.50	-0.12
115	KON	717	S_RATING	20.00	35.00	55.00	45.00
116	KON	717	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
117	KON	717	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
118	KON	718	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
119	KON	718	TSTART	277.00	401.00	339.00	711.50
120	KON	718	VASMAX	37.81	12.03	80.78	106.56

121	KON	718	VASINT1	32.66	10.31	77.34	96.54
122	KON	718	VASINT2	37.81	10.31	77.34	104.84
123	KON	718	DELTAVAS	5.15	0.00	0.00	8.30
124	KON	718	T_STIM	44.15	44.48	45.82	46.48
125	KON	718	T_REAK	44.37	44.74	45.96	46.27
126	KON	718	DT	0.22	0.26	0.14	-0.21
127	KON	718	GRS	0.38	0.38	0.25	-0.62
128	KON	718	S_RATING	10.00	10.00	30.00	75.00
129	KON	718	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
130	KON	718	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
131	KON	719	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
132	KON	719	TSTART	290.00	418.50	354.50	740.50

KFG Q1: Vergleich Sensibilisierung P3/P4
2003

09:31 Tuesday, May 13,

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
133	KON	719	VASMAX	18.91	36.09	48.12	72.19
134	KON	719	VASINT1	18.91	36.09	48.12	65.60
135	KON	719	VASINT2	12.89	25.78	44.69	72.19
136	KON	719	DELTAVAS	-6.02	-10.31	-3.43	6.59
137	KON	719	T_STIM	42.36	42.69	44.03	44.69
138	KON	719	T_REAK	43.69	42.68	44.02	44.27
139	KON	719	DT	1.33	-0.01	-0.01	-0.42
140	KON	719	GRS	0.00	0.00	-0.50	-0.50
141	KON	719	S_RATING	10.00	20.00	45.00	60.00
142	KON	719	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
143	KON	719	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
144	KON	720	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
145	KON	720	TSTART	284.50	412.50	348.50	734.00
146	KON	720	VASMAX	37.81	29.22	58.44	101.41
147	KON	720	VASINT1	37.81	29.22	49.84	87.95
148	KON	720	VASINT2	26.64	29.22	49.84	101.41
149	KON	720	DELTAVAS	-11.17	0.00	0.00	13.46
150	KON	720	T_STIM	44.83	45.16	46.50	47.16
151	KON	720	T_REAK	44.80	45.11	46.27	46.74
152	KON	720	DT	-0.03	-0.05	-0.23	-0.42
153	KON	720	GRS	-0.12	-0.12	-0.88	-0.88
154	KON	720	S_RATING	5.00	5.00	45.00	60.00
155	KON	720	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
156	KON	720	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00
157	KON	721	TRIAL	5.00	7.00	6.00	12.00
158	KON	721	TSTART	274.00	401.50	337.00	709.00
159	KON	721	VASMAX	27.50	29.22	46.41	68.75
160	KON	721	VASINT1	24.35	25.78	44.69	51.56
161	KON	721	VASINT2	25.78	25.78	43.54	63.59
162	KON	721	DELTAVAS	1.43	0.00	-1.15	12.03
163	KON	721	T_STIM	43.48	43.81	45.15	45.81
164	KON	721	T_REAK	43.92	44.02	45.09	45.72
165	KON	721	DT	0.44	0.21	-0.06	-0.09
166	KON	721	GRS	0.25	0.38	-0.12	-0.38
167	KON	721	S_RATING	10.00	10.00	20.00	25.00
168	KON	721	reiz	-1.00	-0.67	0.67	1.33
169	KON	721	festreiz	1.00	2.00	6.00	8.00

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p4fr1	p4fr2	p4fr6	p4fr8
1	KON	10	TRIAL	7.0000	9.0000	8.0000	10.000
2	KON	10	VASMAX	50.0000	40.7500	73.5000	88.750
3	KON	10	VASINT1	38.6500	36.1000	71.2925	86.615
4	KON	10	VASINT2	29.5250	22.8575	64.5000	81.925
5	KON	10	DELTAVAS	9.1250	13.2400	6.7925	4.690
6	KON	10	REIZNO
7	KON	10	VAR
8	KON	10	T_STIM
9	KON	10	T_REAK
10	KON	10	DT
11	KON	10	GRS
12	KON	10	S_RATING
13	KON	16	TRIAL	7.0000	9.0000	8.0000	10.000
14	KON	16	VASMAX	26.0000	28.2500	66.2500	81.500
15	KON	16	VASINT1	25.7500	27.6325	61.0425	75.440
16	KON	16	VASINT2	24.5925	24.4500	65.8175	80.675
17	KON	16	DELTAVAS	1.1575	3.1825	-4.7750	-5.235
18	KON	16	REIZNO
19	KON	16	VAR
20	KON	16	T_STIM
21	KON	16	T_REAK
22	KON	16	DT
23	KON	16	GRS
24	KON	16	S_RATING
25	KON	710	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
26	KON	710	VASMAX	49.2700	41.8233	56.1433	61.303
27	KON	710	VASINT1	46.0233	38.9567	54.0467	61.017
28	KON	710	VASINT2	41.2500	28.8367	45.9300	54.810
29	KON	710	DELTAVAS	4.7733	10.1200	8.1133	6.210
30	KON	710	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
31	KON	710	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
32	KON	710	T_STIM	44.6100	44.4667	45.7200	45.577
33	KON	710	T_REAK	44.5833	44.4633	45.5200	45.600
34	KON	710	DT	-0.0267	-0.0033	-0.2000	0.023
35	KON	710	GRS	0.0833	-0.2100	0.3333	0.043
36	KON	710	S_RATING	35.0000	33.3333	60.0000	55.000
37	KON	711	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
38	KON	711	VASMAX	41.8233	47.5533	87.6600	110.000
39	KON	711	VASINT1	39.9100	45.3533	72.4733	95.300
40	KON	711	VASINT2	32.6567	42.7733	84.9833	110.000
41	KON	711	DELTAVAS	7.2567	2.5800	-12.5067	-14.700
42	KON	711	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
43	KON	711	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
44	KON	711	T_STIM	44.8467	44.9467	46.0400	46.057
45	KON	711	T_REAK	44.9467	45.1333	46.0900	46.027
46	KON	711	DT	0.1000	0.1867	0.0500	-0.030
47	KON	711	GRS	-0.1233	-0.0800	0.1267	0.170
48	KON	711	S_RATING	11.6667	20.0000	33.3333	36.667
49	KON	712	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
50	KON	712	VASMAX	42.9700	53.8533	59.5833	66.457
51	KON	712	VASINT1	22.0567	52.2333	57.7700	64.257
52	KON	712	VASINT2	33.9000	35.4233	42.6800	44.403
53	KON	712	DELTAVAS	-11.8400	16.8100	15.0900	19.860
54	KON	712	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
55	KON	712	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
56	KON	712	T_STIM	47.3467	47.0667	48.6333	48.177
57	KON	712	T_REAK	46.1567	45.1433	46.6500	46.867
58	KON	712	DT	-1.1900	-1.9233	-1.9833	-1.310
59	KON	712	GRS	0.2900	0.3333	0.4567	0.413
60	KON	712	S_RATING	40.0000	55.0000	70.0000	66.667
61	KON	714	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000

62	KON	714	VASMAX	17.1867	10.3167	23.4900	29.793
63	KON	714	VASINT1	7.4467	2.4867	22.4367	26.830
64	KON	714	VASINT2	8.9767	3.4367	8.8800	24.447
65	KON	714	DELTAVAS	-1.5300	-0.9500	13.5600	2.387
66	KON	714	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000

KFG Q1: Vergleich Sensibilisierung P3/P4
2003

09:31 Tuesday, May 13,

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p4fr1	p4fr2	p4fr6	p4fr8
67	KON	714	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
68	KON	714	T_STIM	43.1400	42.7567	43.7600	43.867
69	KON	714	T_REAK	43.3900	42.7700	43.8800	43.927
70	KON	714	DT	0.2500	0.0133	0.1200	0.060
71	KON	714	GRS	-0.1633	0.0000	-0.0400	0.040
72	KON	714	S_RATING	3.3333	3.3333	10.0000	10.000
73	KON	715	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
74	KON	715	VASMAX	38.3867	28.0733	72.1867	96.250
75	KON	715	VASINT1	34.9500	27.0233	68.1767	80.303
76	KON	715	VASINT2	11.4567	19.7667	45.2567	93.960
77	KON	715	DELTAVAS	23.4933	7.2567	22.9200	-13.653
78	KON	715	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
79	KON	715	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
80	KON	715	T_STIM	45.4567	45.4167	46.7000	46.527
81	KON	715	T_REAK	45.5167	45.4767	46.5967	46.533
82	KON	715	DT	0.0600	0.0600	-0.1033	0.007
83	KON	715	GRS	0.0033	-0.3767	0.5867	0.167
84	KON	715	S_RATING	33.3333	28.3333	93.3333	81.667
85	KON	716	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
86	KON	716	VASMAX	30.9367	25.7800	57.2933	88.803
87	KON	716	VASINT1	28.7367	24.2500	48.8867	66.077
88	KON	716	VASINT2	17.1867	11.9367	50.9900	83.170
89	KON	716	DELTAVAS	11.5500	12.3133	-2.1033	-17.093
90	KON	716	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
91	KON	716	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
92	KON	716	T_STIM	43.2833	42.8567	44.2000	43.967
93	KON	716	T_REAK	43.2800	42.9833	44.1167	44.003
94	KON	716	DT	-0.0033	0.1267	-0.0833	0.037
95	KON	716	GRS	-0.1200	-0.1267	0.0833	-0.167
96	KON	716	S_RATING	11.6667	16.6667	31.6667	38.333
97	KON	717	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
98	KON	717	VASMAX	36.0933	42.3933	92.2400	107.707
99	KON	717	VASINT1	28.6433	31.7967	55.0000	63.403
100	KON	717	VASINT2	35.9033	40.7733	88.0400	106.753
101	KON	717	DELTAVAS	-7.2600	-8.9767	-33.0400	-43.353
102	KON	717	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
103	KON	717	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
104	KON	717	T_STIM	43.4133	43.3567	44.2767	44.467
105	KON	717	T_REAK	43.6267	43.2600	44.0467	44.917
106	KON	717	DT	0.2133	-0.0967	-0.2300	0.450
107	KON	717	GRS	-0.1667	0.2067	0.4567	-0.293
108	KON	717	S_RATING	40.0000	55.0000	61.6667	56.667
109	KON	718	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
110	KON	718	VASMAX	33.8000	21.2000	74.4800	104.270
111	KON	718	VASINT1	31.0333	18.9067	68.3667	88.803
112	KON	718	VASINT2	32.0800	19.4800	70.6567	101.597
113	KON	718	DELTAVAS	-1.0467	-0.5733	-2.2900	-12.793
114	KON	718	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
115	KON	718	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
116	KON	718	T_STIM	44.9067	44.8167	45.9533	45.927
117	KON	718	T_REAK	45.1100	45.0733	45.9600	45.867
118	KON	718	DT	0.2033	0.2567	0.0067	-0.060
119	KON	718	GRS	-0.2933	-0.2933	-0.0433	0.250
120	KON	718	S_RATING	18.3333	15.0000	40.0000	48.333
121	KON	719	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
122	KON	719	VASMAX	20.0533	33.2300	46.4033	64.740

123	KON	719	VASINT1	19.1933	32.6567	45.4467	60.730
124	KON	719	VASINT2	14.6067	22.8200	44.0200	61.877
125	KON	719	DELTAVAS	4.5867	9.8367	1.4267	-1.147
126	KON	719	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
127	KON	719	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
128	KON	719	T_STIM	43.5433	43.0267	44.6200	44.137
129	KON	719	T_REAK	44.0333	43.3433	43.9633	43.983
130	KON	719	DT	0.4900	0.3167	-0.6567	-0.153
131	KON	719	GRS	-0.0833	-0.2933	0.1667	0.290
132	KON	719	S_RATING	36.6667	28.3333	65.0000	53.333

KFG Q1: Vergleich Sensibilisierung P3/P4
2003

09:31 Tuesday, May 13,

Obs	GRUPPE	VPN	_NAME_	p4fr1	p4fr2	p4fr6	p4fr8
133	KON	720	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
134	KON	720	VASMAX	36.6667	31.5100	74.4800	103.697
135	KON	720	VASINT1	28.8367	31.4133	63.0200	89.950
136	KON	720	VASINT2	32.9433	30.3667	71.6133	103.697
137	KON	720	DELTAVAS	-4.1067	1.0467	-8.5933	-13.743
138	KON	720	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
139	KON	720	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
140	KON	720	T_STIM	45.2267	45.4967	46.6433	46.607
141	KON	720	T_REAK	45.1300	45.3067	46.1867	46.307
142	KON	720	DT	-0.0967	-0.1900	-0.4567	-0.300
143	KON	720	GRS	0.2900	0.2900	0.7533	0.627
144	KON	720	S_RATING	15.0000	16.6667	45.0000	43.333
145	KON	721	TRIAL	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
146	KON	721	VASMAX	32.0833	32.0833	49.2733	67.033
147	KON	721	VASINT1	29.8867	28.6467	41.9200	52.323
148	KON	721	VASINT2	30.3633	29.2200	47.2667	63.500
149	KON	721	DELTAVAS	-0.4767	-0.5733	-5.3467	-11.173
150	KON	721	REIZNO	5.0000	7.0000	6.0000	8.000
151	KON	721	VAR	0.0000	0.0000	0.0000	0.000
152	KON	721	T_STIM	44.2200	44.1467	45.3667	45.257
153	KON	721	T_REAK	44.6633	44.3033	45.2800	45.280
154	KON	721	DT	0.4433	0.1567	-0.0867	0.023
155	KON	721	GRS	-0.2067	0.0400	0.2067	0.293
156	KON	721	S_RATING	13.3333	11.6667	23.3333	21.667

9.1.2 Inferenzstatistik

The FREQ Procedure

GRUPPE				
GRUPPE	Frequency	Percent	Cumulative Frequency	Cumulative Percent
KON	13	100.00	13	100.00

KFG Q1: P3(dT) vs. P4(mean dVAS)
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	2.74481	9.04574	1.15750	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	3.18250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-2.10333	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-11.17333	-43.35333	19.86000
p3fr1	13	0.27385	0.48207	0.15000	-0.47000	1.33000
p3fr2	13	-0.03462	0.46935	0.03000	-1.35000	0.78000
p3fr6	13	-0.10462	0.28153	-0.06000	-0.84000	0.30000
p3fr8	13	-0.23154	0.31053	-0.14000	-1.08000	0.11000

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.07978 0.7956	0.41816 0.1550	0.37363 0.2086	0.53719 0.0583
p4fr2	-0.34711 0.2452	-0.15152 0.6212	-0.18432 0.5466	-0.07862 0.7985
p4fr6	-0.19807 0.5165	0.13480 0.6606	0.09890 0.7479	0.35262 0.2373
p4fr8	-0.20083 0.5106	0.14580 0.6346	-0.10989 0.7208	0.07714 0.8022

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	2.74481	9.04574	1.15750	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	3.18250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-2.10333	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-11.17333	-43.35333	19.86000
p3fr1	13	0.17231	0.36291	0.12000	-0.38000	1.00000
p3fr2	13	0.08923	0.27269	0	-0.25000	0.50000
p3fr6	13	-0.19308	0.34162	-0.12000	-0.88000	0.25000
p3fr8	13	-0.37462	0.25128	-0.38000	-0.88000	0

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.15790 0.6064	0.55873 0.0472	0.14744 0.6307	0.23679 0.4360
p4fr2	-0.42442 0.1483	0.07630 0.8043	0.09332 0.7617	-0.09345 0.7614
p4fr6	-0.33519 0.2629	0.29912 0.3208	0.20308 0.5058	-0.03064 0.9208
p4fr8	-0.47924 0.0975	0.29348 0.3305	0.04451 0.8852	-0.02507 0.9352

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	35.02077	10.00968	36.09333	17.18667	50.00000
p4fr2	13	33.60128	11.63314	32.08333	10.31667	53.85333
p4fr6	13	64.07564	18.33259	66.25000	23.49000	92.24000
p4fr8	13	82.33103	23.49230	88.75000	29.79333	110.00000
p3fr1	13	11.92308	9.90338	10.00000	0	30.00000
p3fr2	13	21.92308	15.88218	15.00000	0	55.00000
p3fr6	13	43.84615	22.74440	45.00000	10.00000	95.00000
p3fr8	13	54.23077	20.70086	60.00000	15.00000	95.00000

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.27618 0.3610	0.54296 0.0552	0.49586 0.0848	0.32546 0.2779
p4fr2	0.50773 0.0765	0.70917 0.0066	0.41553 0.1579	0.05660 0.8543
p4fr6	0.10057 0.7437	0.14286 0.6415	0.27740 0.3588	0.47044 0.1047
p4fr8	-0.15901 0.6038	-0.10527 0.7322	0.04709 0.8786	0.42452 0.1482

The CORR Procedure

8 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8 p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum
p3fr1	13	0.27385	0.48207	3.56000	-0.47000	1.33000
p3fr2	13	-0.03462	0.46935	-0.45000	-1.35000	0.78000
p3fr6	13	-0.10462	0.28153	-1.36000	-0.84000	0.30000
p3fr8	13	-0.23154	0.31053	-3.01000	-1.08000	0.11000
p4fr1	13	2.74481	9.04574	35.68250	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	65.31250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-0.75250	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-99.74500	-43.35333	19.86000

Cronbach Coefficient Alpha

Variables	Alpha
Raw	0.643299
Standardized	0.647073

Cronbach Coefficient Alpha with Deleted Variable

Deleted Variable	Raw Variables		Standardized Variables	
	Correlation with Total	Alpha	Correlation with Total	Alpha
p3fr1	-.307350	0.660987	0.018510	0.694257
p3fr2	0.002869	0.656774	0.553478	0.556782
p3fr6	-.059171	0.657211	0.480977	0.577439
p3fr8	0.055914	0.656259	0.479244	0.577924
p4fr1	0.215055	0.645865	0.652515	0.527471
p4fr2	0.752194	0.510546	0.164774	0.659991
p4fr6	0.850729	0.371508	0.384095	0.604013
p4fr8	0.603004	0.526419	0.074627	0.681391

The CORR Procedure

8 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8 p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum
p3fr1	13	0.17231	0.36291	2.24000	-0.38000	1.00000
p3fr2	13	0.08923	0.27269	1.16000	-0.25000	0.50000
p3fr6	13	-0.19308	0.34162	-2.51000	-0.88000	0.25000
p3fr8	13	-0.37462	0.25128	-4.87000	-0.88000	0
p4fr1	13	2.74481	9.04574	35.68250	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	65.31250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-0.75250	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-99.74500	-43.35333	19.86000

Cronbach Coefficient Alpha

Variables	Alpha
Raw	0.646528
Standardized	0.543038

Cronbach Coefficient Alpha with Deleted Variable

Deleted Variable	Raw Variables		Standardized Variables	
	Correlation with Total	Alpha	Correlation with Total	Alpha
p3fr1	-.581151	0.665932	-.311675	0.680483
p3fr2	0.396293	0.657000	0.445246	0.441077
p3fr6	0.232198	0.657830	0.359073	0.473288
p3fr8	-.073524	0.660546	0.060190	0.574690
p4fr1	0.201501	0.653262	0.417236	0.451699
p4fr2	0.759313	0.513729	0.407698	0.455283
p4fr6	0.853739	0.377742	0.548652	0.400565
p4fr8	0.614125	0.526516	0.281983	0.500946

The CORR Procedure

8 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8 p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Sum	Minimum	Maximum
p3fr1	13	11.92308	9.90338	155.00000	0	30.00000
p3fr2	13	21.92308	15.88218	285.00000	0	55.00000
p3fr6	13	43.84615	22.74440	570.00000	10.00000	95.00000
p3fr8	13	54.23077	20.70086	705.00000	15.00000	95.00000
p4fr1	13	35.02077	10.00968	455.27000	17.18667	50.00000
p4fr2	13	33.60128	11.63314	436.81667	10.31667	53.85333
p4fr6	13	64.07564	18.33259	832.98333	23.49000	92.24000
p4fr8	13	82.33103	23.49230	1070	29.79333	110.00000

Cronbach Coefficient Alpha

Variables	Alpha
Raw	0.824235
Standardized	0.843100

Cronbach Coefficient Alpha with Deleted Variable

Deleted Variable	Raw Variables		Standardized Variables	
	Correlation with Total	Alpha	Correlation with Total	Alpha
p3fr1	0.262605	0.832796	0.317845	0.855488
p3fr2	0.503994	0.809500	0.616822	0.819418
p3fr6	0.595720	0.800025	0.591248	0.822653
p3fr8	0.621654	0.793229	0.516182	0.831984
p4fr1	0.652451	0.803504	0.685493	0.810590
p4fr2	0.623626	0.801775	0.690260	0.809969
p4fr6	0.760899	0.771685	0.711773	0.807156
p4fr8	0.546585	0.810514	0.498973	0.834089

MANOVA dVAS[FR1,2,6,8] = GRUPPE mit Trendkontrasten
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The GLM Procedure

Class Level Information

Class	Levels	Values
GRUPPE	1	KON

Number of observations 13

MANOVA dVAS[FR1,2,6,8] = GRUPPE mit Trendkontrasten
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The GLM Procedure

Repeated Measures Analysis of Variance

Repeated Measures Level Information

Dependent Variable	p4fr1	p4fr2	p4fr6	p4fr8
Level of festreiz	1	2	3	4

Manova Test Criteria and Exact F Statistics for the Hypothesis of no festreiz Effect

H = Type III SSCP Matrix for festreiz

E = Error SSCP Matrix

S=1 M=0.5 N=4

Statistic	Value	F Value	Num DF	Den DF	Pr > F
Wilks' Lambda	0.19109224	14.11	3	10	0.0006
Pillai's Trace	0.80890776	14.11	3	10	0.0006
Hotelling-Lawley Trace	4.23307477	14.11	3	10	0.0006
Roy's Greatest Root	4.23307477	14.11	3	10	0.0006

MANOVA dVAS[FR1,2,6,8] = GRUPPE mit Trendkontrasten
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance
Tests of Hypotheses for Between Subjects Effects

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
GRUPPE	0	0.000000	.	.	.
Error	12	3940.096090	328.341341		

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F Value	Pr > F
KON vs URS	0	0	.	.	.

MANOVA dVAS[FR1,2,6,8] = GRUPPE mit Trendkontrasten
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance
Univariate Tests of Hypotheses for Within Subject Effects

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	
						G - G	H - F
festreiz	3	1191.425605	397.141868	4.96	0.0056	0.0216	0.0165
festreiz*GRUPPE	0	0.000000
Error(festreiz)	36	2884.519400	80.125539				

Greenhouse-Geisser Epsilon 0.5686
Huynh-Feldt Epsilon 0.6533

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F Value	Pr > F	Adj Pr > F	
						G - G	H - F
festreiz*KON vs URS	0	0

The GLM Procedure
Repeated Measures Analysis of Variance
Analysis of Variance of Contrast Variables

festreiz_N represents the nth degree polynomial contrast for festreiz

Contrast Variable: festreiz_1

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Mean	1	858.123695	858.123695	4.96	0.0459
GRUPPE	0	0.000000	.	.	.
Error	12	2077.837561	173.153130		

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F Value	Pr > F
KON vs URS	0	0	.	.	.

Contrast Variable: festreiz_2

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Mean	1	318.1489905	318.1489905	25.64	0.0003
GRUPPE	0	0.0000000	.	.	.
Error	12	148.9236979	12.4103082		

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F Value	Pr > F
KON vs URS	0	0	.	.	.

Contrast Variable: festreiz_3

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Mean	1	15.1529194	15.1529194	0.28	0.6086
GRUPPE	0	0.0000000	.	.	.
Error	12	657.7581406	54.8131784		

Contrast	DF	Contrast SS	Mean Square	F Value	Pr > F
KON vs URS	0	0	.	.	.

MANOVA dVAS[FR1,2,6,8] = GRUPPE mit Trendkontrasten
2003

09:31 Tuesday, May 13,

The GLM Procedure

Level of		-----p4fr1-----		-----p4fr2-----		-----p4fr6-----
GRUPPE	N	Mean	Std Dev	Mean	Std Dev	Mean
KON	13	2.74480769	9.04574490	5.02403846	7.26414524	-0.05788462
		14.2414402				

Level of		-----p4fr8-----
GRUPPE	N	Mean Std Dev

KON	13	-7.67269231 15.2087485
-----	----	------------------------

Regression dVAS auf Reizstärke
2003

09:31 Tuesday, May 13,

GRUPPE=KON

The REG Procedure

Model: MODEL1

Dependent Variable: DELTAVAS

Analysis of Variance

Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Value	Pr > F
Model	1	944.56415	944.56415	6.68	0.0127
Error	50	7071.47694	141.42954		
Corrected Total	51	8016.04110			

Root MSE	11.89242	R-Square	0.1178
Dependent Mean	0.00957	Adj R-Sq	0.1002
Coeff Var	124303		

Parameter Estimates

Variable	DF	Parameter Estimate	Standard Error	t Value	Pr > t
Intercept	1	0.34431	1.65426	0.21	0.8360
reiz	1	-4.46320	1.72703	-2.58	0.0127

Obs	GRUPPE	reiz	N	dv	195	u95	pred
1	KON	-1.0	13	2.74481	-0.1803	9.79530	4.80751
2	KON	-0.7	13	5.02404	-0.7976	7.73467	3.46855
3	KON	0.7	13	-0.05788	-6.7388	1.17896	-2.77993
4	KON	1.3	13	-7.67269	-10.8457	-0.06996	-5.45785

KFG Q1: P3(dT) vs. P4(mean dVAS)
2003

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	2.74481	9.04574	1.15750	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	3.18250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-2.10333	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-11.17333	-43.35333	19.86000
p3fr1	13	0.27385	0.48207	0.15000	-0.47000	1.33000
p3fr2	13	-0.03462	0.46935	0.03000	-1.35000	0.78000
p3fr6	13	-0.10462	0.28153	-0.06000	-0.84000	0.30000
p3fr8	13	-0.23154	0.31053	-0.14000	-1.08000	0.11000

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.07978 0.7956	0.41816 0.1550	0.37363 0.2086	0.53719 0.0583
p4fr2	-0.34711 0.2452	-0.15152 0.6212	-0.18432 0.5466	-0.07862 0.7985
p4fr6	-0.19807 0.5165	0.13480 0.6606	0.09890 0.7479	0.35262 0.2373
p4fr8	-0.20083 0.5106	0.14580 0.6346	-0.10989 0.7208	0.07714 0.8022

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	2.74481	9.04574	1.15750	-11.84000	23.49333
p4fr2	13	5.02404	7.26415	3.18250	-8.97667	16.81000
p4fr6	13	-0.05788	14.24144	-2.10333	-33.04000	22.92000
p4fr8	13	-7.67269	15.20875	-11.17333	-43.35333	19.86000
p3fr1	13	0.17231	0.36291	0.12000	-0.38000	1.00000
p3fr2	13	0.08923	0.27269	0	-0.25000	0.50000
p3fr6	13	-0.19308	0.34162	-0.12000	-0.88000	0.25000
p3fr8	13	-0.37462	0.25128	-0.38000	-0.88000	0

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.15790 0.6064	0.55873 0.0472	0.14744 0.6307	0.23679 0.4360
p4fr2	-0.42442 0.1483	0.07630 0.8043	0.09332 0.7617	-0.09345 0.7614
p4fr6	-0.33519 0.2629	0.29912 0.3208	0.20308 0.5058	-0.03064 0.9208
p4fr8	-0.47924 0.0975	0.29348 0.3305	0.04451 0.8852	-0.02507 0.9352

The CORR Procedure

4 With Variables: p4fr1 p4fr2 p4fr6 p4fr8
4 Variables: p3fr1 p3fr2 p3fr6 p3fr8

Simple Statistics

Variable	N	Mean	Std Dev	Median	Minimum	Maximum
p4fr1	13	35.02077	10.00968	36.09333	17.18667	50.00000
p4fr2	13	33.60128	11.63314	32.08333	10.31667	53.85333
p4fr6	13	64.07564	18.33259	66.25000	23.49000	92.24000
p4fr8	13	82.33103	23.49230	88.75000	29.79333	110.00000
p3fr1	13	11.92308	9.90338	10.00000	0	30.00000
p3fr2	13	21.92308	15.88218	15.00000	0	55.00000
p3fr6	13	43.84615	22.74440	45.00000	10.00000	95.00000
p3fr8	13	54.23077	20.70086	60.00000	15.00000	95.00000

Spearman Correlation Coefficients, N = 13
Prob > |r| under H0: Rho=0

	p3fr1	p3fr2	p3fr6	p3fr8
p4fr1	0.27618 0.3610	0.54296 0.0552	0.49586 0.0848	0.32546 0.2779
p4fr2	0.50773 0.0765	0.70917 0.0066	0.41553 0.1579	0.05660 0.8543
p4fr6	0.10057 0.7437	0.14286 0.6415	0.27740 0.3588	0.47044 0.1047
p4fr8	-0.15901 0.6038	-0.10527 0.7322	0.04709 0.8786	0.42452 0.1482

9.2 Pilotstudie Funktionelle Bildgebung

Der Anhang zur Pilotstudie Funktionelle Bildgebung enthält unter Punkt 9.2.1 die Patienteninformation und die Einverständniserklärung, die den Patienten vor der Untersuchung zur funktionellen Bildgebung vorgelegt wurden. Unter Punkt 9.2.2 findet sich die Handanweisung für die MRI-Prozeduren für den Versuchsleiter. Unter Punkt 9.2.3 findet sich das Protokollblatt Pilotstudie MR, das ebenfalls vom Versuchsleiter ausgefüllt wurde.

9.2.1 Patienteninformation und Einverständniserklärung Pilotstudie MR

PATIENTEN- UND PROBANDENINFORMATION FÜR DIE STUDIE: Dynamische Topographie der Hirnaktivierung bei zentraler Schmerzsensibilisierung

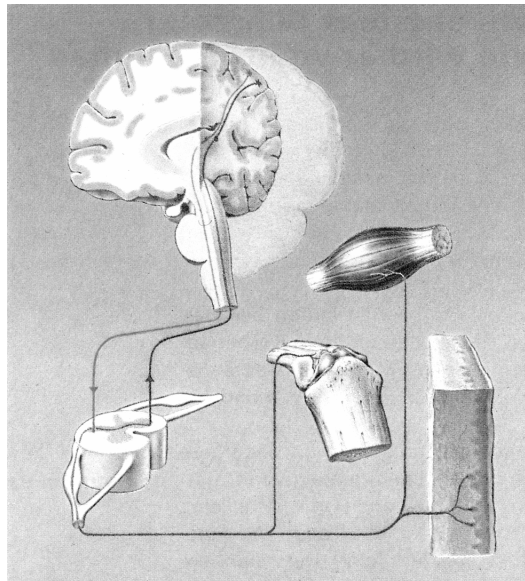
Informationsblatt 1: Allgemeine Studieninformation

Sehr geehrte/r Patient/in / sehr geehrte/r Proband/in!

Wir haben Sie angesprochen, ob Sie bereit wären, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, bei der kernspintomografisch mit Hilfe von Hitzereizen die Schmerzverarbeitung im Gehirn untersucht wird. Wir freuen uns über Ihr Interesse und wollen Sie nachfolgend so umfassend informieren, dass Sie leicht über Ihre Teilnahme an der Studie entscheiden können. Wenn Sie weitere Fragen haben, werden wir sie Ihnen gerne beantworten.

Worum geht es in der Studie ?

Stellen Sie sich einmal vor, Sie würden sich einen Finger in der Tür quetschen. Was geschieht ? Nach einem heftigen Schmerz am Anfang, der vielleicht in ein schmerzhaftes, dumpfes Pochen übergeht, verschwindet der Schmerz nach einiger Zeit wieder. Dies ist, was wir *akuten Schmerz* nennen: ein Schmerzerleben, welches nach gewisser Zeit von selbst nachlässt. Diese Empfindung entsteht, weil bestimmte Nervenzellen durch den Druck gereizt werden. Sie geben elektrische Signale weiter (siehe Abb. 1). Diese Signale werden über das Rückenmark zum Gehirn transportiert. Dabei können sie zum einen verstärkt, aber auch gezielt gehemmt werden, bevor sie das Gehirn erreichen.



Die Signalweiterleitung kann also verändert werden. Die Ursache hierfür ist eine Empfindlichkeitsänderung der beteiligten Nervenzellen, die jedoch nicht unbedingt auf Zellen im Rückenmark beschränkt sein muss, sondern möglicherweise auch im Gehirn stattfindet. Dieses Phänomen der gesteigerten Empfindlichkeit oder auch *Sensibilisierung* wollen wir mit unserer Studie näher erforschen.

Was wollen wir mit dieser Studie genau herausfinden ?

e dauerhafte *gesteigerte Empfindlichkeit* von Nervenzellen kann einen *chronischen Schmerz* hervorrufen, der andauert oder immer wiederkehrt, ohne dass eine akute Ursache dafür zu entdecken wäre. Bestimmte Schmerzpatienten neigen dazu, diese Sensibilisierung auch bei anhaltenden *Hitzeschmerzreizen* zu zeigen. Es scheint nahe zu liegen, dass dieses Phänomen ebenfalls durch die im Verlauf der Chronifizierung veränderten Nervenzellen bedingt ist. Wir machen uns diesen Effekt zunutze, um mit Hilfe von harmlosen Hitzeschmerzreizen die Sensibilisierungsneigung der schmerzempfindlichen Nervenzellen zu diagnostizieren. Wir können so feststellen, ob eine gesteigerte Empfindlichkeit bereits vorliegt.

Wir wollen nun mit Hilfe der *Kernspintomografie* (siehe Infoblatt 3) prüfen, wie und wo solche Schmerzreize im Gehirn verarbeitet werden, bzw. ob Sensibilisierungsvorgänge außer im Rückenmark auch bei Nervenzellen im Gehirn nachweisbar sind.

Wie werden schmerzhafte Reize zur Diagnostik erzeugt ?

Um herauszufinden, wie Schmerzreize im Gehirn verarbeitet werden, müssen wir zu diagnostischen Zwecken genau definierte schmerzhafte Reize anwenden. Wir verwenden zu diesem Zweck Wärme-, Hitze- oder Kältereize, die mit einer kleinen Metallplatte (= Thermode; Fläche: 2 x 2 cm) auf die Haut am Unterarm, an der Hand oder am Fuß gegeben werden. Außerdem werden für eine weitergehende Diagnostik Hitzereize mit einem Laser erzeugt. Mit einem solchen Gerät können sehr kurze Hitzereize berührungsfrei erzeugt werden, ansonsten ist der Effekt auf der Haut derselbe wie bei der Anwendung einer Thermode. Die Reize dauern beim Laser weniger als eine halbe Sekunde, bei der Thermode nicht länger als wenige Sekunden bis zu einer halben Minute und werden im Laufe einer Untersuchung mehrfach wiederholt. Die verwendeten Messverfahren sind langjährig in der neurologischen und klinischen Schmerzdiagnostik erprobt und absolut ungefährlich! Es können in keinem Fall Schädigungen der Haut entstehen, jedoch ist eine vorübergehende Hautrötung am Reizort häufig. Die Reize werden außerdem unter Berücksichtigung Ihrer persönlichen Schmerzschwelle eingestellt und sind im allgemeinen gut zu ertragen.

Wie ist der genaue Untersuchungsablauf ?

Wenn Sie mit der Teilnahme an der Studie einverstanden sind und eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben haben (welche Sie übrigens jederzeit widerrufen können), erfolgt eine ausführliche ärztliche Untersuchung, um mögliche Risiken vorab auszuschließen. Sie müssen einige Fragebögen ausfüllen, welche der weiteren Diagnostik dienen. Anschließend wird ihre Sensibilität gegenüber Warm- und Kälteempfindungen, ihre Hitzeschmerzschwelle und die Sensibilisierung gegenüber anhaltenden Hitzereizen gemessen. Dann folgt die Untersuchung im Kernspintomografen, die zwischen 20 und 45 Minuten dauert. Die angewendete Kernspintomografie ist schmerzfrei und ohne jegliche Strahlenbelastung.

Hinweise zu Ihren persönlichen Daten (Datenschutz)

Im Rahmen der klinischen Prüfung werden Ihre Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße anonymisiert, das heißt ohne Namensnennung aufgezeichnet und unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten ausgewertet. Durch die Teilnahme an dieser Studie wird gewährleistet, daß die kernspintomografischen Untersuchungen nach den neuesten Erkenntnissen sowohl durchgeführt als auch ausgewertet werden. Dabei werden die Vorschriften des Bundesdatenschutzgesetzes und der ärztlichen Schweigepflicht in vollem Umfang gewahrt. Es werden lediglich anonymisierte Daten bzw. Datenbögen ohne Namensnennung weitergegeben. Dritte erhalten keinen Einblick in Original-Krankenunterlagen. Im Falle von Veröffentlichungen der Studienergebnisse bleibt die Vertraulichkeit Ihrer persönlichen Daten ebenfalls gewährleistet.

Besondere Hinweise zur Teilnahme an einer Studie

1. Die Teilnahme an dieser Untersuchung ist freiwillig und kann jederzeit widerrufen und ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden.

Die Untersuchungen werden mit bekannten Untersuchungsmethoden durchgeführt, die speziell zur Verbesserung der Aussagekraft weiterentwickelt werden.

Der zeitliche Verlauf und Ablauf der Untersuchungen wird von dem Arzt mit Ihnen besprochen.

Mit der Teilnahme an der Studie erklären Sie sich bereit, entsprechend den Weisungen des leitenden Arztes mitzuarbeiten und diesem sofort alle Änderungen Ihres Wohlbefindens zu melden.

PATIENTEN- UND PROBANDENINFORMATION FÜR DIE STUDIE:

Dynamische Topographie der Hirnaktivierung bei zentraler Schmerzsensibilisierung

Informationsblatt 2: Informationen zur pharmakologischen Teilstudie

Sehr geehrte/r Patient/in / sehr geehrte/r Proband/in!

Wir haben Sie angesprochen, ob Sie bereit wären, an einer wissenschaftlichen Studie teilzunehmen, bei der kernspintomografisch die Wirkung eines Medikaments auf die Schmerzwahrnehmung untersucht wird. Wir freuen uns über Ihr Interesse und wollen Sie nachfolgend so umfassend informieren, dass Sie leicht über Ihre Teilnahme an der Studie entscheiden können. Sie sollten außerdem die Informationsblätter 1 (Allgemeine Informationen) und 3 (Informationen zur Kernspintomografie) erhalten und gelesen haben. Wenn Sie weitere Fragen haben, werden wir sie Ihnen gerne beantworten.

Was wollen wir mit dieser Studie genau herausfinden ?

Die dauerhafte *gesteigerte Empfindlichkeit* von Nervenzellen kann einen *chronischen Schmerz* hervorrufen, der andauert oder immer wiederkehrt ohne das eine akute Ursache dafür zu entdecken wäre. Bestimmte Schmerzpatienten neigen dazu, diese *Sensibilisierung* auch bei anhaltenden *Hitzeschmerzreizen* zu zeigen. Wir wollen nun versuchen, kurzfristig die Sensibilisierung schmerzempfindlicher Nervenzellen mit einem Medikament zu verhindern. Dies wird durch einen sogenannten *Antagonisten* („Gegenstoff,“) erreicht, der den Überträgerstoff N-Methyl-D-Aspartat (NMDA) im Rückenmark blockiert, welcher überwiegend für die Empfindlichkeitssteigerung schmerzempfindlicher Nervenzellen verantwortlich ist

Wir verwenden als NMDA-Antagonisten Ketamin (s.u.), ein schon seit langer Zeit am Markt eingeführtes Medikament. Wir wollen auf der Grundlage unserer Forschungsergebnisse das Verständnis chronischer Schmerzen verbessern und Wege zu einer neuen und verbesserten Therapiemöglichkeit solcher Schmerzen aufzeigen. Dies käme vielen Menschen (vielleicht auch Ihnen) zugute, die derzeit nur wenige Behandlungsmöglichkeiten für ihre Schmerzen haben.

Wie werden schmerzhaft Reize zur Diagnostik erzeugt ?

Schmerzhaft Reize werden wie im Informationsblatt 1 (*Allgemeine Studieninformation*) beschrieben erzeugt.

Was ist das Medikament Ketamin, und was genau bewirkt es?

Ketamin wird schon seit etwa 30 Jahren als Anästhetikum, d.h. als Narkosemittel verwendet. Es ist weit verbreitet und es besteht eine große Erfahrung im Gebrauch dieses Stoffes. Für unsere Studie ist wichtig, daß es neben seiner anästhetischen Wirkung auch die Eigenschaft besitzt, als sogenannter NMDA-Antagonist zu wirken, d.h. es kann Sensibilisierung bei anhaltenden Schmerzreizen verringern. Ketamin ist deshalb für die ergänzende Behandlung chronischer Schmerzen interessant. Wir verwenden das Medikament nur in Dosierungen, die normalerweise keine Narkose bewirken. Folgende *Nebenwirkungen* können auftreten: Durch das Medikament steigen Blutdruck und Pulsfrequenz mäßig an, erreichen aber nach kurzer Zeit wieder den Ausgangswert. Es kann zu verstärkter Speichelproduktion kommen und in ganz seltenen Fällen zu Übelkeit und Erbrechen. Lokale Schmerzempfindlichkeit und Hautrötung an der Injektionsstelle sowie flüchtige allergische Hautausschläge wurden ebenfalls nur sehr selten beobachtet. Zu dieser Auflistung ist anzumerken, daß darin alle beschriebenen Symptome, wie sie bei den sehr umfangreichen Erprobungen des Medikaments zur Zulassung auftraten, erfaßt sind. Die *Wahrscheinlichkeit* für das Auftreten eines der Symptome ist deshalb gering!

Wie ist der genaue Untersuchungsablauf?

Wenn Sie mit der Teilnahme an der pharmakologischen Studie einverstanden sind und eine entsprechende Einverständniserklärung unterschrieben haben (welche Sie übrigens jederzeit widerrufen können), erfolgt eine ausführliche ärztliche Untersuchung, um mögliche Risiken vorab auszuschließen.

- **Termin 1:** Hier müssen Sie einige Fragebögen ausfüllen, welche der weiteren Diagnostik dienen. Anschließend wird ihre Sensibilität gegenüber Warm- und Kälteempfindungen, ihre Hitzeschmerzschwelle und die Sensibilisierung gegenüber anhaltenden Hitzereizen gemessen. Schließlich messen wir die Hirnströme bei schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reizen mit Hilfe des Elektroenzephalogramms (EEG). Zur EEG-Messung werden kleine Elektroden auf die Kopfhaut geklebt. Damit werden die sehr kleinen Spannungen abgegriffen, die durch die Hirnströme auf der Kopfhaut erzeugt werden. Die verwendete Klebepaste kann anschließend leicht abgewaschen werden; die Haut bleibt unverletzt. Die EEG-Messung selbst ist schmerzfrei, geräuschlos und ohne jegliche Strahlenbelastung.

- **Termin 2:** Der zweite Untersuchungstermin wird an einem Kernspintomografen durchgeführt. Sie bekommen hier bei zwei Messungen nochmal dieselben schmerzhaften und nicht-schmerzhaften Reize, die schon bei der EEG-Messung des 1. Termins angewendet wurden. Bei jeder Messung liegen Sie je nach Untersuchung zwischen 20 und 45 Minuten im Tomografen; dazwischen ist eine kurze Pause, bei der Sie etwas umhergehen können. Bei einer der beiden Messungen bekommen Sie das Medikament Ketamin mit einer Infusion verabreicht. Bei der anderen Messung wird zu Kontrollzwecken ein so genanntes Placebo gegeben, das heißt eine vollkommen unwirksame Salzlösung. Aus Gründen der wissenschaftlichen Versuchsplanung darf nicht bekannt sein, welcher Stoff, Placebo oder Medikament, zuerst untersucht wird. Dies erlaubt uns, zwischen einer möglichen Wirkung des Medikaments und einer „psychologischen,, Wirkung, welche der bloße Injektionsvorgang haben kann, zu unterscheiden. Die angewendete Kernspintomografie ist schmerzfrei und ohne jegliche Strahlenbelastung.

Damit ist das Untersuchungsprogramm beendet. Die an der Studie teilnehmenden Schmerzpatienten werden zusätzlich gebeten, in der folgenden Woche nach dem letzten Untersuchungstermin ein so genanntes Schmerztagebuch zu führen, mit dem eine mögliche Verbesserung ihres klinischen Schmerzleidens nach der einmaligen Ketamin-Injektion gemessen werden kann.

PATIENTEN- UND PROBANDENINFORMATION FÜR DIE STUDIE: Dynamische Topographie der Hirnaktivierung bei zentraler Schmerzsensibilisierung

Informationsblatt 3: Information zur Kernspintomografie

Sehr geehrte/r Patient/in / sehr geehrte/r Proband/in!

In dieser Studie wird bei Ihnen eine sogenannte **funktionelle Kernspintomografie** durchgeführt. Sie erlaubt eine bildliche Darstellung der Funktion unterschiedlicher Gehirnzentren. Die Kernspintomografie benutzt zur Abbildung des Gehirns und der Hirnfunktion **unschädliche Radiowellen** (anstelle von Röntgenstrahlung oder radioaktiven Arzneimitteln). Es werden Ihnen keine Kontrastmittel gespritzt. Zur Messung ist es erforderlich, dass Sie sich innerhalb des Magnetfeldes des Kernspintomografen befinden und Ihren Kopf in eine spezielle Kopfspule legen. Die von der Kopfspule empfangenen Signale werden im Computer weiterverarbeitet und können zur Erstellung von Bildern verwendet werden. Diese Technik wird weltweit eingesetzt und es sind bislang keine schädigenden Wirkungen in über 10-jähriger Erfahrung aufgetreten.

Untersuchungsablauf

Bei der Untersuchung liegen Sie auf einer beweglichen Liege, die langsam in das Magnetfeld hineingefahren wird. Sie sollten ruhig und entspannt liegen und insbesondere den Kopf nicht bewegen. Während der Messung treten Klopfgeräusche auf, die auf elektromagnetischen Schaltungen beruhen. Für die funktionelle Kernspintomografie werden Bilderserien in Ruhe und unter Aktivierung (z.B. Fingerbewegung, Hitzereizung) aufgenommen. Der genaue Ablauf der Messung wird Ihnen vom aufklärenden Arzt/Studienleiter erklärt. Eine Messung dauert zwischen 20 und 45 Minuten. Während der Messung werden Sie optisch und akustisch überwacht, so dass die Untersuchung jederzeit abgebrochen werden kann.

Bitte beachten!

Bei der Untersuchung dürfen Sie keine Metallteile mit sich führen (Geld, Schmuck etc.), da es sonst zu Unfällen durch im Magnetfeld fliegende Metallteile kommen kann. Außerdem können Uhren und Scheckkarten durch das starke Magnetfeld zerstört werden! Deshalb geben Sie alle metallhaltigen Gegenstände vor der Untersuchung dem Studienleiter zur Aufbewahrung. **Bitte denken Sie an:** Brille, Ohringe, Haarspangen, Gürtelschnallen, Metallteile an der Kleidung, Kugelschreiber, Schlüssel, Geldmünzen in den Taschen etc.. Wenn Sie Fragen haben oder über die Untersuchungsmethode mehr wissen möchten, stehen wir Ihnen gerne für weitere Auskünfte zur Verfügung.

Einschränkungen

Bei Vorliegen einer der folgenden Situationen wird zur Vermeidung möglicher Risiken normalerweise keine Kernspintomografie durchgeführt. Deshalb beantworten Sie bitte die folgenden Fragen:

Name, Vorname

1. Sind durch Operationen oder Unfälle in Ihrem Körper Metallteile vorhanden JA ☐ NEIN ☐
(Metallprothesen, Gefäßklips, Granatsplitter, Splitter bei Arbeiten mit metallverarbeitenden Maschinen etc.) ?

Tragen Sie einen Herzschrittmacher, eine implantierte Medikamentenpumpe oder eine Metall-Spirale? JA ☐ NEIN ☐

3. Sind Sie am Herz oder Kopf operiert worden? JA ☐ NEIN ☐

4. Für Frauen im gebärfähigen Alter: Besteht die Möglichkeit einer Schwangerschaft? JA ☐ NEIN ☐

PATIENTEN- UND PROBANDENINFORMATION FÜR DIE STUDIE:

Dynamische Topographie der Hirnaktivierung bei zentraler Schmerzsensibilisierung

Einverständniserklärung

1. Ich, der Unterzeichner bestätige, daß ich bereit bin, freiwillig unter den genannten Bedingungen an der Studie „Dynamische Topographie der Hirnaktivierung bei zentraler Schmerzsensibilisierung“, teilzunehmen.
2. Ich bin über Wesen, Bedeutung und Tragweite, über den Sinn und Zweck, die Art und den Verlauf der Studie sowie über mögliche Risiken für meine Gesundheit und Beeinträchtigung meines Wohlbefindens anhand der schriftlichen Patienten- und Probandeninformation zur Studie
von _____ aufgeklärt worden.
3. Ich habe die Informationsblätter 1 (*Allgemeine Studieninformation*) und 3 (*Information zur Kernspintomografie*) erhalten, gelesen und verstanden.
4. Ich wurde darüber aufgeklärt, dass die im Rahmen dieser Studie erhobenen Daten in anonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet werden.
5. Nur Frauen: Ich bestätige, dass keine Schwangerschaft besteht.

Ich bestätige die o.g. Punkte 1-4 und ggfs. 5 und erkläre mein Einverständnis, an dieser Studie teilzunehmen.

Ort, Datum:

Name Patient/Proband (in Druckbuchstaben)

Unterschrift des Arztes/Studienleiters

Unterschrift Patient/Proband

Ergänzende Einverständniserklärung zur pharmakologischen Studie

1. Ich, der Unterzeichner bestätige zusätzlich zum obigen Einverständnis, daß ich bereit bin, freiwillig unter den genannten Bedingungen an der pharmakologischen Teilstudie (Ketamin) teilzunehmen.
2. Ich habe das Informationsblatt 2 (*Informationen zur pharmakologischen Teilstudie*) erhalten, gelesen und verstanden.

Ich bestätige die Punkte 1-2 und erkläre mein Einverständnis, an der klinischen Prüfung teilzunehmen.

Unterschrift des Arztes/Studienleiters

9.2.2 Handanweisung für die fMRI- Prozeduren und Instruktionen

Prozedur: Subjektive Sensitivierung EPI_SS

1. Vorlage von Probandeninformation und Einverständniserklärung

2. Psychophysik 1: Kalibrierung der Reize für die fMRT

2.1 Software

Password IBM-Notebook:	DINOS
Software:	WinCOVAS 2.1 A auf dem IBM-Notebook
Prozedur:	Tonische Schwelle, 3 Reize - > Sston
	Bezugspunkt für Psychophysik 2

2.2 Instruktionen Psychophysik 1

Wir erheben jetzt ihre individuellen Schmerzschwellen.

Konzentrieren Sie sich bitte auf die Temperaturwahrnehmungen an Ihrer Hand.

Der Versuchsleiter kündigt Ihnen über ein Mikrofon jeweils mit der Instruktion „Jetzt bitte heizen“ den Start des Versuches an.

Ihre Aufgabe besteht darin, mit dieser grünen Taste so lange zu heizen, bis bei Ihnen die erste Schmerzempfindung einsetzt und dann die Taste sofort loszulassen.

Bitte prägen Sie sich die Temperaturwahrnehmung an Ihrer Hand genau ein.

Es passiert nun eine ganze Weile gar nichts oder sehr wenig.

Nach ca. einer halben Minute fragen wir Sie nach Ihrer Schätzung, wie sich der Reiz für Sie geändert hat

Geben Sie bitte mit Hilfe der Skala spontan an, wie sich die Temperatur im Vergleich zum Beginn des Reizes für Sie verändert hat.

Danach frage ich Sie nach Ihrer Einschätzung der Gesamtschmerzhaftigkeit des Reizes.

Geben Sie hierfür bitte auf dieser Skala eine Zahl zwischen 0= kein Schmerz und 100= maximal vorstellbarer Schmerz an.

Die gleiche Prozedur wird noch drei Mal wiederholt.

Wir erheben nicht, wieviel Schmerz Sie aushalten können, sondern bei welcher Temperatur bei Ihnen die erste Schmerzempfindung einsetzt. Wichtig ist daher, dass Sie die grüne Taste sofort bei Beginn der Schmerzempfindung loslassen.

2.3 Vorlage des Datenblattes „Vor der Kernspintomografie,, Skalenabfrage

2.4 Probandentastatur an Thermoder mit Triggerbox vertauschen, Trigger anschließen!

3. Psychophysik 2: Durchführen der fMRT-Messung

3.1 Thermoder software am Notebook 1

Software:	WinCOVAS 2.1 A auf dem IBM-Notebook
Prozedur:	RANDOMISIERTE EPI_SS (4 Reizstufen)
	Im Editor die vier Reiztemperaturen relativ zu SSton eintragen!

3.2 MRT-Sequenzen

3.2.1 Anatomie Ganzhirn (MPRAGE)

Sequenz:	Axiale Schnitte Ganzhirn TH 2, MA 256 x 256
----------	---

3.2.2 fMRT EPI (2depisc0 ???)

Sequenz:	22 axiale Schnitte TH 4, MA 128x128, TR 4500 ms
----------	---

10 x 22 Schnitte = 220 Schnitte x 24 Intervalle = 5280 Schnitte
Briefmarken (512 x 512) 2 x 16

3.3 Stimulus.EXE am Notebook 2 (Thermoden-Trigger)

Task-Manager: Alle Prozesse killen ausser Explorer, SysTray, VPTay

Stimulus Rate:	3 Hz	(bei der Thermode beliebig)
Wait:	220	OSC0 before 1st stimulus
	440	OSC0 before all other
Do:	2 stimuli	x independently
Trigger:	normal	(Non-invert)

Check Triggerpulse beim Shimmen:

Beim Shimmen sollte STIMULUS.EXE 13 Trigger-Pulse zählen!

3.2 Instruktionen für Psychophysik 2

Wir fahren Sie nun in den Tomografen hinein.

Sie stehen mit Hilfe dieser Kopfhörer mit uns in Verbindung.

Für den Notfall halten Sie bitte diesen Gummiball in der Hand. Wenn Sie ihn drücken, ertönt im Versuchsleiterräum ein Signal, so dass wir sofort zu Ihnen kommen werden.

Zu Beginn der Untersuchung werden Ihre anatomischen Daten erhoben.

Hierbei hören Sie verschiedene Klopfzeichen in der Thermode.

Über den Kopfhörer informieren wir Sie über den Start des Versuches.

Sie erhalten dann über die Thermode insgesamt 12 Hitzereize.

Bitte konzentrieren Sie sich bei jedem Reiz auf die Empfindungen an Ihrer Hand.

Prägen Sie sich bitte die Empfindung eines Temperaturreizes dann genau ein, wenn das Wort „Merkintervall“ auf der Ratingskala rot aufleuchtet und beobachten Sie danach, wenn das Wort wieder weiß erscheint, wie sich die Temperaturempfindung über die Zeit verändert.

Schätzen Sie bitte mit Hilfe der im Spiegel sichtbaren Skala ein, ob die Temperatur in Ihrer Empfindung kälter oder wärmer wurde und um wieviel Grad.

Hierzu erhalten Sie diese MR-Maus. Wenn Sie das Gefühl haben, die Temperatur wird kälter, drücken Sie bitte sofort die linke Maustaste so lange, bis der Ratingstrich auf der Skala der Höhe Ihrer empfundenen Temperaturveränderung entspricht.

Wenn Sie das Gefühl haben, die Temperatur wird wärmer, drücken Sie bitte sofort die rechte Maustaste so lange, bis der Ratingstrich auf der Skala der Höhe Ihrer empfundenen Temperaturveränderung entspricht.

Diese Einschätzung nehmen Sie bitte während jedem Reiz neu vor.

Nach jedem Reiz kühlt sich die Thermode wieder ab.

Zu Beginn jeden neuen Reizes wird die Skala automatisch wieder auf 0 gesetzt.

Schätzen Sie bitte auch für sich bei jedem Reiz die Gesamtschmerzhaftigkeit von 0= kein Schmerz bis 100= maximal vorstellbarer Schmerz ein.

Nicht vergessen:

1. Proband sollte nochmal zur Toilette gehen!
2. Während der Messung nicht sprechen!

9.2.3 Protokollblatt Pilotstudie MR

DATENERHEBUNGSBOGEN FMRI-STUDIEN DKFZ/OSILAB 2002

Datum _____.____.19____ Uhrzeit: _____.____ Untersuchung: IMA _____

Name, Vorname: _____ Gruppe: KON / PAT

Geburtsdatum _____.____.19____ Geschlecht: M / W

Größe: _____ cm Handdominanz: L / R

Gewicht: _____ kg MRT-Vorerfahrung: N / J (wie oft: _____)

Besonderheiten: _____ Tomograph: Flachbau / Hauptbau

PSYCHOPHYSIKALISCHE SCHMERZSENSIBILITÄT AM N.D. THENAR⁹: Rechts / Links

Schwelle	1	2	3	4	5	—
PT lim						
PT adj						

AUFSTEIGENDE SERIE MIT PROZEDURREIZEN AN: AUSSENSEITE FUSS N.D.:

R / L

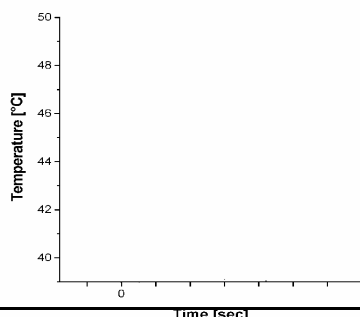
1. Durchgang

VAS												
w h s												
T	42°	43°	44°	45°	46°	47°	48°	49°	50°	51°	52°	53°
w h s												
VAS												

2. Durchgang

Reiztemperatur 0 (letzter w): °C Reizort Prozedur: Aussenseite Fuss n.d.: R / L
 Reiztemperatur 1 (zweiter s): °C Reizzahl/Bedingung: _____
 Reiztemperatur 2(zweithöchster s): °C
 Kontrolle 3 (somatosensorisch): Pneumatikreizgeber, 2 Pulse, 3 Hz, Pulsdauer 35 ms

PROZEDUR



FMRI-SEQUENZ

EPI / FLASH

Schnitte: _____ ×

Bilder ges. _____ =

Gesamt: _____

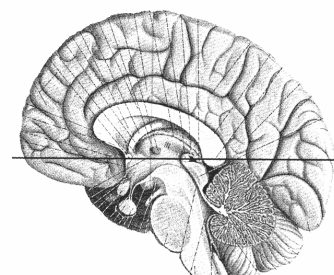
Messintervall: _____ ms

FMRI-SCHNITTE

Größe:²

Dicke:

mm



MESSUNGEN:

Time [sec]

Globales VAS-Rating je Messung

Datum:

Name:

Alter:

Gewicht:

IMA:

Tonische Schmerzschwelle:

Temperatur	ΔE	ΔT	VAS

Randomisierte Abfolge der tonischen Schmerzreize:

Reiz 1	Reiz 2	Reiz 3	Reiz 4
- 1.0°C	+ 0.66°C	- 0.66°C	+1.33°C

Reizdarbietung:

3 Durchläufe mit 4 Baselines = 24 Bilder a 10 Schnitte

TR: 4,5

Sensibilisierungskennwerte:

Reiz	ΔE	VAS
R1		
R2		
R3		
R4		

9.3 Hauptstudie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung bei Gesunden

Der Anhang zur Hauptstudie Pharmakologie der Schmerzsensibilisierung enthält unter Punkt 9.3.1 die Datenblätter, die vor bzw. während der Untersuchung zur Datenerhebung dienten. Diese wurden teilweise vom Versuchsleiter ausgefüllt, wie z. B. die unter 9.3.1.1 aufgeführte Checkliste und die unter 9.3.1.2 aufgeführten Probandendaten. Die unter 9.3.1.3 aufgeführte Schmerzempfindungsskala und die unter 9.3.1.4 aufgeführte Allgemeine Depressionsskala sowie das unter 9.3.1.5 aufgeführte Stait-Trait-Anxiety-Inventory wurden vom Probanden selbst ausgefüllt.

Unter 9.3.4 finden sich die Instruktionen zur Dualen Sensibilisierungsprozedur und zur Erhebung der Schmerzschwellen.

Die deskriptive Statistik sowie die inferenzstatistischen Ergebnisse finden sich unter den Unterpunkten 9.3.3 und 9.3.4 (siehe Inhalt).

9.3.1 Datenblätter

9.3.1.1 Checklist Ablauf Ketamin S+ Pilotstudie 2001

Probandennummer: _____ Datum: _____

Uhrzeit: _____

- 1 Probandeninformation & Einverständniserklärung; Aufklärung, FDD, STAI X2
- 2 Braunüle legen

3 t0 (Baseline) - Messung (Uhrzeit festhalten)

- 3.1 Blutabnahme 1
- 3.2 Phasische Schmerzschwelle PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 3.3 Duale Sensibilisierung PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 3.4 VAS Nebenwirkung/Befindlichkeit
- 3.5 SES
- 3.6 Reaktionszeitmessung
- 3.7 Blutabnahme 2

- 4 Start der Ketamin Infusion; warten bis Steady State Konzentration 1

5 t1 (Konzentration 1: 30 ng/ml) - Messung (Uhrzeit festhalten)

- 5.1 Blutabnahme 3
- 5.2 Phasische Schmerzschwelle PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 5.3 Duale Sensibilisierung PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 5.4 Blutabnahme 4
- 5.5 VAS Nebenwirkung/Befindlichkeit
- 5.6 SES
- 5.7 Reaktionszeitmessung
- 5.8 Blutabnahme 5

- 6 Start der Ketamin Infusion; warten bis Steady State Konzentration 1

7 t2 (Konzentration 2: 50 ng/ml) - Messung (Uhrzeit festhalten)

- 7.1 Blutabnahme 6
- 7.2 Phasische Schmerzschwelle PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 7.3 Duale Sensibilisierung PATH-Tester (n.d. Thenar)
- 7.4 Blutabnahme 7
- 7.5 VAS Nebenwirkung/Befindlichkeit
- 7.6 SES
- 7.7 Reaktionszeitmessung
- 7.8 Blutabnahme 8

- 8 Ende der Untersuchung

9.3.1.2 Probandendaten

VP-Code: _____ Datum: ____/____/19____

1. Nachname: _____ 2. Vorname: _____

3. Geburtsdatum: ____/____/____

4. Geschlecht: männlich weiblich

5. Straße: _____

PLZ: _____

Wohnort: _____

Tel., priv.: _____

Tel., dienstl.: _____

6. Muttersprache: _____

7. Termine:

1: _____

2: _____

3: _____

8. Bemerkungen:

1. Größe: _____ cm Gewicht _____ kg _____

2. Blutdruck _____

3. Hat der Patient ein Glaukom?

Ja ☐ Nein ☐

4. Hat der Patient eine Neuropathie?

Ja ☐ Nein ☐

Besteht Verdacht auf....

5. ... nicht kontrollierten Hypertonus?

Ja ☐ Nein ☐

6. ...Diabetes?

Ja ☐ Nein ☐

7. ... Psychose?

Ja ☐ Nein ☐

Bitte abklären durch folgende Fragen:

Ich werde Sie nun nach ungewöhnlichen Erlebnissen fragen, die Sie vielleicht schon einmal hatten:

a) Waren Sie jemals überzeugt, daß irgend jemand oder irgendeine Kraft oder Macht von außen Ihre Gedanken oder Handlungen gegen Ihren Willen beeinflusste oder steuerte?

Ja ☐ Nein ☐

b) Haben Sie irgendwann einmal Dinge gehört, die andere Leute nicht hören konnten, wie z.B. Geräusche oder Stimmen von Menschen, die flüsterten oder sprachen? (Waren Sie zu dieser Zeit wach?)

Ja ☐ Nein ☐

c) Waren Sie schon einmal in psychiatrischer Behandlung?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja, warum? _____

Wenn ja, wurde bei Ihnen eine Psychose diagnostiziert?

Ja ☐ Nein ☐

Wird eine der Fragen zu 7 mit Ja beantwortet, wird zur genaueren Diagnose das Strukturierte Klinische Interview für DSM IV durchgeführt werden. Bestätigt sich die Diagnose einer Psychose sollte der Proband nicht in die Studie mit einbezogen werden.

8. ...Medikamentenabusus?

Ja ☐ Nein ☐

9. ... Drogenabusus?

Ja ☐ Nein ☐

Wenn ja.

a) „Wie sieht es mit Ihren Trinkgewohnheiten aus?“

Was? _____ Menge? _____

Häufigkeit des Konsums: 1x monatlich ☐

1x wöchentlich ☐

fast täglich ☐

täglich ☐

„Hat Alkohol Ihnen jemals Probleme gemacht?“ Ja ☐ Nein ☐

b) „Nehmen Sie sonstige Rauschmittel?“ Ja ☐ Nein ☐

Was? _____ Menge? _____

Häufigkeit des Konsums: 1x monatlich ☐

1x wöchentlich ☐

fast täglich ☐

täglich ☐

„Haben Sie früher Rauschmittel genommen?“ Ja ☐ Nein ☐

10. Sprachkenntnisse (=> Instruktionsverständnis?): gut ☐

ausreichend ☐

schlecht ☐

11. Hat(te) der Patient schwerwiegende Erkrankungen?

Herzerkrankungen

(z.B. Angina pectoris,
Herzinfarkt, Herzschwäche,
Rhythmusstörungen)

Nein Ja Beginn – Dauer Bemerkungen des Arztes

Kreislaufferkrankungen

(z.B. Hochdruck, Unterdruck,
Schlaganfall,
Arterienverkalkung, Aneurysma)

Bösartige Erkrankungen/ Tumoren

Erkrankungen des Nervensystems
_wie
Anfallsleiden (Epilepsie),
Nervenleiden,
Gemütererkrankungen

Stoffwechselerkrankungen

(Z.B. Diabestes (Zucker), Gicht,
Erhöhung der Blutfettwerte,
Schilddrüsen- und andere
Hormondrüsen-Erkrankungen

Lungenerkrankungen

(z.B. chronischer Husten,
Asthma, Bronchitis, Emphyse,
Tuberkulose,
Lungenentzündung)

Magen-Darm-Enddarm Erkrankungen

(z.B. Entzündungen,
Geschwüre, Blutungen)

Harnwegserkrankungen

(Niere, Blase, Harnröhre; z.B.
Entzündungen, Steine,
Blutungen, chronisches
Nierenversagen)

Leber/Bauchspeicheldrüsenerkrankungen

Gallenleiden

(z.B. Entzündungen, Steine)

Unterleibserkrankungen

Erkrankungen der Geschlechtsorgane

Allergien/Unverträglichkeiten

(z.B. Pflaster, Lebensmittel,
Wasch-/Putzmittel, Blütenstaub,
Hausstaub)

9.3.1.3 Die Schmerzempfindungsskala

Teil 2: Beurteilung der Schmerzempfindung

Die folgenden Fragen beziehen sich ausschließlich auf den experimentellen Schmerz.

Die nachfolgenden Aussagen beschreiben die Schmerzempfindung genauer. Bitte geben Sie bei jeder Aussage an, inwieweit die vorgegebene Empfindung für Ihre Schmerzen stimmt.

Sie haben bei jeder Aussage 4 Antwortmöglichkeiten:

4 = trifft genau zu 3 = trifft weitgehend zu 2 = trifft ein wenig zu 1 = trifft nicht zu

Beziehen Sie sich bitte bei der Beurteilung auf die Schmerzen, die durch die **Hitzereizung** während der Prozedur bei Ihnen hervorgerufen wurden.

	trifft genau zu	trifft weit- gehend zu	trifft ein wenig zu	trifft nicht zu
1. ich empfinde meine Schmerzen als quälend	4	3	2	1
2. ich empfinde meine Schmerzen als grausam	4	3	2	1
3. ich empfinde meine Schmerzen als erschöpfend	4	3	2	1
4. ich empfinde meine Schmerzen als heftig	4	3	2	1
5. ich empfinde meine Schmerzen als mörderisch	4	3	2	1
6. ich empfinde meine Schmerzen als elend	4	3	2	1
7. ich empfinde meine Schmerzen als schauderhaft	4	3	2	1
8. ich empfinde meine Schmerzen als scheußlich	4	3	2	1
9. ich empfinde meine Schmerzen als schwer	4	3	2	1
10. ich empfinde meine Schmerzen als entnervend	4	3	2	1
11. ich empfinde meine Schmerzen als marternd	4	3	2	1
12. ich empfinde meine Schmerzen als furchtbar	4	3	2	1
13. ich empfinde meine Schmerzen als unerträglich	4	3	2	1
14. ich empfinde meine Schmerzen als lähmend	4	3	2	1
15. ich empfinde meine Schmerzen als schneidend	4	3	2	1
16. ich empfinde meine Schmerzen als klopfend	4	3	2	1
17. ich empfinde meine Schmerzen als brennend	4	3	2	1
18. ich empfinde meine Schmerzen als reißend	4	3	2	1
19. ich empfinde meine Schmerzen als pochend	4	3	2	1
20. ich empfinde meine Schmerzen als glühend	4	3	2	1
21. ich empfinde meine Schmerzen als stechend	4	3	2	1
22. ich empfinde meine Schmerzen als hämmernd	4	3	2	1
23. ich empfinde meine Schmerzen als heiß	4	3	2	1
24. ich empfinde meine Schmerzen als durchstoßend	4	3	2	1

Schmerzempfindungsskala

Copyright © 2010, Elsevier GmbH. Alle Rechte vorbehalten.

9.3.1.4 Die Allgemeine Depressionsskala



ADS-K

Bitte kreuzen Sie bei den folgenden Aussagen die Antwort an, die Ihrem Befinden während der letzten Woche am besten entspricht/entsprochen hat.

Antworten: 0 selten oder überhaupt nicht (weniger als 1 Tag)
 1 manchmal (1 bis 2 Tage lang)
 2 öfters (3 bis 4 Tage lang)
 3 meistens, die ganze Zeit (5 bis 7 Tage lang)

Während der letzten Woche ...	selten 0	manchmal 1	öfters 2	meistens 3
1. haben mich Dinge beunruhigt, die mir sonst nichts ausmachen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. konnte ich meine trübsinnige Laune nicht loswerden, obwohl mich meine Freunde/Familie versuchten, aufzumuntern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. hatte ich Mühe, mich zu konzentrieren	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. war ich deprimiert/niedergeschlagen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. war alles anstrengend für mich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. dachte ich, mein Leben ist ein einziger Fehlschlag	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. hatte ich Angst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. habe ich schlecht geschlafen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. war ich fröhlich gestimmt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. habe ich weniger als sonst geredet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. fühlte ich mich einsam	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. habe ich das Leben genossen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. war ich traurig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. hatte ich das Gefühl, daß mich die Leute nicht leiden können	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. konnte ich mich zu nichts aufrufen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

$$\Sigma \text{ pos } \boxed{} + \Sigma \text{ neg } \boxed{} = \Sigma \text{ ADS } \boxed{}$$

$$\Sigma \text{ pos } \boxed{} - 6,5 \times \Sigma \text{ neg } \boxed{} = \text{LK } \boxed{}$$

9.3.1.5 Der STAI X2

Teil II: STAI X2

Fragebogen zur Selbstbeschreibung

STAI X2

Anleitung: Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte lesen Sie jede Feststellung durch und wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **im allgemeinen** fühlen. Kreuzen Sie bitte bei jeder Feststellung die Zahl unter der von Ihnen gewählten Antwort an. Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten. Überlegen Sie bitte nicht lange und denken Sie daran, diejenige Antwort auszuwählen, die am besten beschreibt, wie Sie sich im **allgemeinen** fühlen.

	fast nie	manch - mal	oft	fast immer
1. Ich bin vergnügt	1	2	3	4
2. Ich werde schnell müde	1	2	3	4
3. Mir ist zum Weinen zumute	1	2	3	4
4. Ich glaube, mir geht es schlechter als anderen Leuten	1	2	3	4
5. Ich verpasse günstige Gelegenheiten, weil ich mich nicht schnell genug entscheiden kann	1	2	3	4
6. Ich fühle mich ausgeruht	1	2	3	4
7. Ich bin ruhig und gelassen	1	2	3	4
8. Ich glaube, daß mir meine Schwierigkeiten über den Kopf wachsen	1	2	3	4
9. Ich mache mir zuviel Gedanken über unwichtige Dinge	1	2	3	4
10. Ich bin glücklich	1	2	3	4
11. Ich neige dazu, alles schwer zu nehmen	1	2	3	4
12. Mir fehlt es an Selbstvertrauen	1	2	3	4
13. Ich fühle mich geborgen	1	2	3	4
14. Ich mache mir Sorgen über mögliches Mißgeschick	1	2	3	4
15. Ich fühle mich niedergeschlagen	1	2	3	4
16. Ich bin zufrieden	1	2	3	4
17. Unwichtige Gedanken gehen mir durch den Kopf und bedrücken mich	1	2	3	4
18. Enttäuschungen nehme ich so schwer, daß ich sie nicht vergessen kann	1	2	3	4
19. Ich bin ausgeglichen	1	2	3	4
20. Ich werde nervös und unruhig, wenn ich an meine derzeitigen Angelegenheiten denke	1	2	3	4

Schmerzmittelanz

9.3.2 Instruktionen zur Dualen Sensibilisierungsprozedur

Ketamin-Studie: Instruktionen

Vor Beginn der Prozeduren: Erklärung des Tastenfeldes

Prozedur „Thermästhesie 1“

„Sie erhalten jetzt über die Thermode vierzehn Temperaturreize. Bei den ersten sieben erwärmt sich die Thermode, bei den zweiten sieben kühlt sie sich ab. Ein Ton kündigt jeweils den Temperaturreiz an. Versuchen Sie, sich nach dem Tonsignal auf Temperaturwahrnehmungen am linken Daumenballen zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, sobald Sie eine Temperatur**änderung** bemerken, die weiße Taste zu drücken. Der Tastendruck löst ein zweites, höheres Tonsignal aus. Wichtig ist, dass Sie die Taste **sofort bei Beginn** der Wahrnehmung einer Temperaturveränderung drücken.“

Prozedur „Schmerz 1“

„Sie erhalten jetzt über die Thermode acht Hitzereize. Ein Ton kündigt jeweils den Temperaturreiz an. Versuchen Sie, sich auf Temperaturwahrnehmungen am rechten Daumenballen zu konzentrieren. Ihre Aufgabe besteht darin, **sofort bei Beginn** der Schmerzempfindung die weiße Taste zu drücken. Der Tastendruck löst ein zweites, höheres Tonsignal aus. Wir untersuchen **nicht**, wieviel Schmerz Sie aushalten, sondern bei welcher Temperatur bei Ihnen die erste Schmerzempfindung einsetzt. **Wichtig** ist, dass Sie die Taste **sofort bei Beginn** der Schmerzempfindung betätigen.“

Sensitivierungsprozedur

„Es soll nun die Wärme- und Hitzewahrnehmung im Zeitverlauf untersucht werden. Sie wissen ja, dass man sich an Wärme mit der Zeit gewöhnt (z. B. warmes Badewasser, das nach einiger Zeit als nicht mehr als warm empfunden wird), andererseits kann Hitze mit der Zeit auch unangenehm werden (z. B. ein heißer Kochtopf, der einige Zeit gehalten werden kann, aber dann abgestellt werden muss). Diese Vorgänge sollen jetzt untersucht werden.

Ihnen werden insgesamt 12 Hitzereize über den Zeitraum von jeweils etwa einer halben Minute verabreicht. Bei den ersten drei Reizen können Sie die Temperatur selbst wählen. Der Ablauf jeder der 12 Durchgänge ist gleich (Schema): zunächst wird die Ausgangstemperatur eingestellt, dann folgt ein Merkitervall über fünf Sekunden, dann ein Vergleichsintervall über 25 Sekunden und schließlich eine Abschlussbewertung der Reize. Ich beschreibe Ihnen nun einen Durchgang im Detail:

Ein Ton kündigt jeweils den Beginn des Versuchs an. Konzentrieren Sie sich auf den linken Daumenballen und betätigen Sie die rote Taste so lange, bis die erste Schmerzempfindung einsetzt. Dann drücken Sie bitte sofort die Antworttaste. Der Tastendruck löst ein zweites Tonsignal aus.

Nach dem zweiten Ton beginnt das sogenannte **Merkitervall**: Sie werden durch eine Anweisung auf dem Bildschirm aufgefordert, sich die Empfindung im Daumenballen genau zu merken. Nach einiger Zeit verschwindet diese Anweisung wieder, und es passiert eine Weile nichts oder nur wenig.

Dann ertönt ein weiteres Tonsignal und Sie werden gebeten, anzugeben, ob und wie der Reiz sich im Vergleich zum Merkitervall geändert hat. Zu diesem Zweck erscheint auf dem Bildschirm eine Temperaturskala. Falls Sie den Eindruck haben, dass die Temperatur gestiegen ist, können Sie das Ausmaß dieser Steigerung mit der roten Taste angeben. Falls Sie den Eindruck haben,

dass die Temperatur gesunken ist, können Sie das Ausmaß der Absenkung mit der blauen Taste angeben. Sobald Sie mit Ihrer Einschätzung fertig sind, drücken Sie bitte die weiße Taste. Es ist auch möglich, dass Sie keine Temperaturänderung verspüren. Sollte dies der Fall sein, drücken Sie einfach direkt die weiße Taste.

Anschließend sollen Sie die Thermode gleich heiß **wie im Merkintervall** einstellen. Zur Erhöhung der Temperatur betätigen Sie die rote Taste, zur Erniedrigung die blaue. Wenn Sie die Temperatur eingestellt haben, drücken Sie bitte die weiße Taste. Falls Sie keine Temperaturänderung verspürt haben, drücken Sie natürlich auch hier wieder direkt die weiße Taste. Nach Betätigung der weißen Taste kühlt die Thermode ab.

Zum Abschluss des Durchgangs werden Sie gebeten, auf einer Skala von Null bis Hundert anzugeben, wie **schmerzhaft** der Reit insgesamt war. Dies geschieht wieder durch die Betätigung der roten und blauen Taste. Wenn Sie fertig sind, drücken Sie bitte die weiße Taste. Danach ist ein Durchgang beendet.

Es ist wichtig, dass Ihre Hand während der Untersuchung immer auf der Thermode liegen bleibt. Sollten Sie jedoch einmal Ihre Hand von der Thermode nehmen, so informieren Sie mich bitte darüber.“

Nach den Selbsteinstellungen:

„Für die nun folgenden neun Reize bleibt der Ablauf des Durchgangs weitgehend erhalten. Statt der Selbsteinstellung zu Beginn erhalten Sie nun jedoch vorgegebene Reize.“

9.3.3 Deskriptive Statistik

Unter der Deskriptiven Statistik finden sich unter Punkt 9.3.3.1 die Daten zur Erhebung der Nebenwirkungen sowie die Daten aus der Allgemeinen Depressionsskala (ADS-K) und dem State-Trait-Anxiety-Inventory (STAI-X2).

Unter Punkt 9.3.3.2 finden sich die im Labor festgestellten Blutplasmawerte der Probanden beider Gruppen.

9.3.3 Deskriptive Statistik

9.3.3.1 Nebenwirkungen/ADS/ STAI X2

VPN	TRIAL	VAS F1	VAS F2	VAS T1	VAS T2	VAS H1	SES DIM1	SES DIM2	PHASS	ADS	STAI
1	1	46	42	3	0	1	27	21	46,1	6	33
1	2	46	42	0	0	0	-	-	45,9	-	-
1	3	43	45	0	0	0	21	17	43,7	-	-
2	1	0	0	0	0	0	17	20	43,3	8	35
2	2	0	0	0	0	0	-	-	44,8	-	-
2	3	0	23	1	0	0	36	20	44,9	-	-
3	1	3	4	1	0	1	19	17	44,0	4	37
3	2	2	3	1	0	1	-	-	44,4	-	-
3	3	3	5	10	9	1	21	16	45,7	-	-
4	1	12	17	0	0	0	16	14	43,2	5	30
4	2	6	27	0	0	0	-	-	44,8	-	-
4	3	6	21	1	0	0	19	21	44,8	-	-
5	1	6	9	1	0	1	29	17	45,0	4	37
5	2	7	14	1	0	1	-	-	43,0	-	-
5	3	5	14	1	0	1	14	14	44,8	-	-
6	1	51	23	0	0	0	38	20	43,8	5	36
6	2	13	14	0	0	0	-	-	43,2	-	-
6	3	7	13	0	0	0	23	19	44,6	-	-
7	1	7	9	0	0	0	22	20	41,3	9	42
7	2	4	9	0	0	0	-	-	41,4	-	-
7	3	0	0	1	0	0	17	22	42,0	-	-
8	1	16	48	0	0	0	29	30	44,9	19	38
8	2	51	30	1	0	3	-	-	42,1	-	-
8	3	69	31	0	0	0	22	25	45,8	-	-
9	1	32	37	2	0	0	23	17	46,5	4	29
9	2	35	17	3	0	0	-	-	45,2	-	-
9	3	23	16	2	0	0	21	18	44,0	-	-
10	1	23	28	0	0	0	15	15	40,9	9	25
10	2	8	16	0	0	1	-	-	41,8	-	-
10	3	2	8	0	0	1	14	13	41,5	-	-
11	1	63	62	2	0	2	48	15	46,2	10	50
11	2	12	24	4	0	2	-	-	43,0	-	-
11	3	6	4	1	0	1	50	19	43,4	-	-
12	1	25	20	0	0	0	21	24	41,8	8	32
12	2	7	31	0	0	0	-	-	42,5	-	-
12	3	12	32	0	0	0	28	24	43,0	-	-
13	1	12	11	1	0	1	25	33	41,6	7	25
13	2	3	18	53	7	1	-	-	41,2	-	-
13	3	2	20	19	7	0	14	25	42,2	-	-
14	1	38	34	0	0	0	17	17	42,0	8	41
14	2	31	28	0	0	0	-	-	43,1	-	-
14	3	20	24	0	0	0	18	17	43,1	-	-
15	1	16	29	0	0	0	20	17	45,6	18	47
15	2	5	1	0	4	0	-	-	43,8	-	-
15	3	56	33	0	0	0	33	13	41,8	-	-
16	1	7	8	0	0	0	15	15	42,5	8	35
16	2	3	3	2	0	0	-	-	43,8	-	-
16	3	0	0	0	0	0	15	13	46,0	-	-
17	1	12	28	1	0	0	32	24	41,9	4	35
17	2	15	4	38	25	4	-	-	43,5	-	-
17	3	4	3	38	7	7	35	38	43,5	-	-
18	1	42	19	0	0	0	24	25	41,2	4	27
18	2	28	32	0	0	0	-	-	41,3	-	-
18	3	25	38	0	0	0	17	23	41,5	-	-
19	1	10	40	0	0	0	25	21	44,3	6	27
19	2	0	0	0	0	0	-	-	45,2	-	-
19	3	0	14	0	0	0	26	24	43,4	-	-

VPN	TRIAL	VAS F1	VAS F2	VAS T1	VAS T2	VAS H1	SES DIM1	SES DIM2	PHASS	ADS	STAI
20	1	3	3	4	1	5	16	11	41,4	2	24
20	2	0	0	0	0	0	-	-	41,5	-	-
20	3	0	0	0	0	0	14	13	42,3	-	-
21	1	53	21	0	0	0	32	26	44,7	10	41
21	2	48	3	0	0	0	-	-	43,8	-	-
21	3	45	3	0	0	0	24	21	44,1	-	-
22	1	61	21	1	0	0	18	24	43,6	0	24
22	2	25	25	5	42	2	-	-	43,6	-	-
22	3	10	20	2	48	2	18	18	45,3	-	-
24	1	45	44	0	0	0	16	20	45,9	7	37
24	2	40	41	0	0	0	-	-	48,1	-	-
24	3	29	27	32	47	0	19	21	45,7	-	-
25	1	12	12	0	0	0	22	24	44,2	4	31
25	2	13	14	0	0	0	-	-	43,9	-	-
25	3	12	15	0	0	0	17	27	44,9	-	-
26	1	21	28	0	0	0	33	25	45,7	1	24
26	2	20	30	0	0	0	-	-	45,0	-	-
26	3	16	17	0	0	0	25	22	45,6	-	-
27	1	13	16	4	0	0	27	22	45,1	17	46
27	2	32	33	0	0	0	-	-	41,9	-	-
27	3	27	27	0	0	0	35	23	43,9	-	-
28	1	37	29	2	0	2	38	24	43,3	4	30
28	2	22	27	1	0	1	-	-	42,3	-	-
28	3	17	22	2	0	1	27	21	42,8	-	-

9.3.4 Inferenzstatistik

Unter der Inferenzstatistik finden sich unter dem Punkt 9.3.4 die Ergebnisse aus dem Mixed Model und unter dem Punkt 9.3.4.2 die Ergebnisse zu den Regressionsberechnungen. Im Unterkapitel 9.3.4.2.1 findet sich die Regressionsberechnung von ΔE auf die Reizstärke in der Verum-Gruppe. Im Unterkapitel 9.3.4.2.2 findet sich die Regressionsberechnung von ΔT auf die Reizstärke in der Verum-Gruppe und im Unterkapitel 9.3.4.2.3 findet sich die Regressionsberechnung von der VAS Gesamtschmerzhaftigkeit auf die Reizstärke in der Verum-Gruppe.

Unter Punkt 9.3.4.3 sind die psychophysikalischen Schwellen aufgeführt. Unter Punkt 9.3.4.4. finden sich die Reaktionszeitmittelwerte. In den Unterkapiteln 9.3.4.4.1 finden sich die Ergebnisse zum Gruppenvergleich der Reaktionszeiten in Run 1 (Durchgang 1) und unter Punkt 9.3.4.4.2 finden sich die Ergebnisse zum Gruppenvergleich der Reaktionszeiten in Run 3 (Durchgang 3)

9.3.4.1 Ergebnisse aus dem Mixed Model

The SAS System 11:11 Tuesday, March 11, 2003 2

The Mixed Procedure

Model Information

Data Set	WORK.A
Dependent Variable	DT
Covariance Structures	Factor Analytic, Variance Components
Subject Effects	VPN, VPN
Estimation Method	ML
Residual Variance Method	Parameter
Fixed Effects SE Method	Model-Based
Degrees of Freedom Method	Satterthwaite

Class Level Information

Class	Levels	Values
GRUPPE	2	placebo verum
RUN	3	1 2 3

Dimensions

Covariance Parameters	46
Columns in X	27
Columns in Z Per Subject	9
Subjects	26
Max Obs Per Subject	27
Observations Used	693
Observations Not Used	9
Total Observations	702

Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Log Like	Criterion
0	1	474.40493709	
1	4	228.83858089	34.42357694
2	3	205.21986606	50.12386358
3	2	201.90161943	0.00207343
4	3	200.73851414	0.00018218
5	3	200.63300679	.
6	7	200.62556120	.
7	3	200.60089129	.
8	3	200.59665788	.
9	1	200.59606322	0.00000000

Convergence criteria met.

The Mixed Procedure

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Estimate
FA(1,1)	VPN	0.6093
FA(2,1)	VPN	-0.01910
FA(2,2)	VPN	0.2940
FA(3,1)	VPN	-0.04005
FA(3,2)	VPN	0.08652
FA(3,3)	VPN	0.02392
FA(4,1)	VPN	-0.02730
FA(4,2)	VPN	-0.03574
FA(4,3)	VPN	-0.03187
FA(4,4)	VPN	0.01574
FA(5,1)	VPN	-0.03953
FA(5,2)	VPN	-0.01462
FA(5,3)	VPN	0.1234
FA(5,4)	VPN	-0.02867
FA(5,5)	VPN	0
FA(6,1)	VPN	-0.05703
FA(6,2)	VPN	0.08922
FA(6,3)	VPN	-0.00890
FA(6,4)	VPN	0.008862
FA(6,5)	VPN	-4.25E-7
FA(6,6)	VPN	7.034E-9
FA(7,1)	VPN	0.01944
FA(7,2)	VPN	0.02245
FA(7,3)	VPN	-0.02545
FA(7,4)	VPN	-0.00330
FA(7,5)	VPN	6.422E-7
FA(7,6)	VPN	-1.28E-8
FA(7,7)	VPN	0
FA(8,1)	VPN	-0.05267
FA(8,2)	VPN	0.02833
FA(8,3)	VPN	0.05844
FA(8,4)	VPN	0.007858
FA(8,5)	VPN	-1.45E-6
FA(8,6)	VPN	2.914E-8
FA(8,7)	VPN	6.45E-10
FA(8,8)	VPN	0
FA(9,1)	VPN	-0.04631
FA(9,2)	VPN	-0.02427
FA(9,3)	VPN	0.01334
FA(9,4)	VPN	0.01499
FA(9,5)	VPN	-1.07E-6
FA(9,6)	VPN	1.804E-8
FA(9,7)	VPN	2.49E-10
FA(9,8)	VPN	-548E-23
FA(9,9)	VPN	0
Residual	VPN	0.06378

The Mixed Procedure

Fit Statistics

-2 Log Likelihood	200.6
AIC (smaller is better)	314.6
AICC (smaller is better)	325.0
BIC (smaller is better)	386.3

Null Model Likelihood Ratio Test

DF	Chi-Square	Pr > ChiSq
41	273.81	<.0001

Solution for Fixed Effects

Effect	GRUPPE	RUN	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept			0.008312	0.08148	83.7	0.10	0.9190
T_ST			-0.1142	0.01909	473	-5.98	<.0001
T_ST*T_ST			-0.02348	0.008284	501	-2.83	0.0048
T_ST*T_ST*T_ST			-0.00129	0.001050	478	-1.23	0.2191
FESTREIZ			0.02179	0.01223	117	1.78	0.0774
GRUPPE	placebo		0.1411	0.1119	64	1.26	0.2120
GRUPPE	verum		0
RUN		1	0.04822	0.07095	596	0.68	0.4970
RUN		2	0.02603	0.07094	596	0.37	0.7139
RUN		3	0
FESTREIZ*GRUPPE	placebo		-0.04057	0.01722	96.6	-2.36	0.0205
FESTREIZ*GRUPPE	verum		0
FESTREIZ*RUN		1	-0.02498	0.01258	591	-1.99	0.0476
FESTREIZ*RUN		2	-0.01400	0.01265	592	-1.11	0.2691
FESTREIZ*RUN		3	0
GRUPPE*RUN	placebo	1	-0.03763	0.1032	590	-0.36	0.7155
GRUPPE*RUN	placebo	2	-0.09828	0.1070	594	-0.92	0.3587
GRUPPE*RUN	placebo	3	0
GRUPPE*RUN	verum	1	0
GRUPPE*RUN	verum	2	0
GRUPPE*RUN	verum	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	1	0.01902	0.01828	587	1.04	0.2986
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	2	0.05251	0.01884	592	2.79	0.0055
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	1	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	2	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	3	0

The Mixed Procedure

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
T_ST	1	473	35.75	<.0001
T_ST*T_ST	1	501	8.03	0.0048
T_ST*T_ST*T_ST	1	478	1.51	0.2191
FESTREIZ	1	65.5	0.00	0.9548
GRUPPE	1	33.6	1.02	0.3196
RUN	2	592	0.51	0.6017
FESTREIZ*GRUPPE	1	39.6	1.51	0.2261
FESTREIZ*RUN	2	589	4.54	0.0111
GRUPPE*RUN	2	592	0.43	0.6520
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	2	589	3.97	0.0194

Estimates

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
LEVEL P 1	0.1600	0.09639	93	1.66	0.1002
LEVEL P 2	0.07717	0.09960	94.1	0.77	0.4404
LEVEL P 3	0.1494	0.09591	92.6	1.56	0.1227
LEVEL V 1	0.05653	0.08716	96.8	0.65	0.5181
LEVEL V 2	0.03434	0.08732	98.3	0.39	0.6950
LEVEL V 3	0.008312	0.08148	83.7	0.10	0.9190
LEVEL P1-V1	0.1035	0.1104	62	0.94	0.3523
LEVEL P2-V2	0.04284	0.1154	69	0.37	0.7115
LEVEL P3-V3	0.1411	0.1119	64	1.26	0.2120
LEVEL P1-V1-P2+V2	0.06066	0.1050	591	0.58	0.5639
LEVEL P1-V1-P3+V3	-0.03763	0.1032	590	-0.36	0.7155
LEVEL P2-V2-P3+V3	-0.09828	0.1070	594	-0.92	0.3587
LEVEL 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	0.02303	0.1786	589	0.13	0.8975
LEVEL P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	-0.1359	0.1821	593	-0.75	0.4557
SLOPE P 1	-0.02473	0.01315	110	-1.88	0.0627
SLOPE P 2	0.01974	0.01370	120	1.44	0.1522
SLOPE P 3	-0.01877	0.01313	109	-1.43	0.1557
SLOPE V 1	-0.00319	0.01217	113	-0.26	0.7940
SLOPE V 2	0.007798	0.01222	114	0.64	0.5247
SLOPE V 3	0.02179	0.01223	117	1.78	0.0774
SLOPE P1-V1	-0.02155	0.01704	93.3	-1.26	0.2093
SLOPE P2-V2	0.01194	0.01767	101	0.68	0.5007
SLOPE P3-V3	-0.04057	0.01722	96.6	-2.36	0.0205
SLOPE P1-V1-P2+V2	-0.03349	0.01855	589	-1.81	0.0715
SLOPE P1-V1-P3+V3	0.01902	0.01828	587	1.04	0.2986
SLOPE P2-V2-P3+V3	0.05251	0.01884	592	2.79	0.0055
SLOPE 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	-0.01447	0.03165	587	-0.46	0.6477
SLOPE P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	0.07153	0.03216	590	2.22	0.0265

The Mixed Procedure

Contrasts

Label	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
F	1	65.5	0.00	0.9548
G	1	33.6	1.02	0.3196
R	2	592	0.51	0.6017
G*F	1	39.6	1.51	0.2261
R*F	2	589	4.54	0.0111
G*R	2	592	0.43	0.6520
G*R*F	2	589	3.97	0.0194

Obs	Effect	GRUPPE	RUN	T_ST	FESTREIZ	Estimate	StdErr	T_SCHWELLE
1	GRUPPE*RUN	placebo	1	-5.00	1.00	0.2806	0.07362	41
2	GRUPPE*RUN	placebo	1	-2.33	9.00	0.09229	0.07719	41
3	GRUPPE*RUN	placebo	2	-5.00	1.00	0.2422	0.07767	41
4	GRUPPE*RUN	placebo	2	-2.33	9.00	0.4097	0.07894	41
5	GRUPPE*RUN	placebo	3	-5.00	1.00	0.2759	0.07354	41
6	GRUPPE*RUN	placebo	3	-2.33	9.00	0.1353	0.07754	41
7	GRUPPE*RUN	verum	1	-5.00	1.00	0.1986	0.07106	41
8	GRUPPE*RUN	verum	1	-2.33	9.00	0.1827	0.07382	41
9	GRUPPE*RUN	verum	2	-5.00	1.00	0.1874	0.07146	41
10	GRUPPE*RUN	verum	2	-2.33	9.00	0.2594	0.07394	41
11	GRUPPE*RUN	verum	3	-5.00	1.00	0.1754	0.07648	41
12	GRUPPE*RUN	verum	3	-2.33	9.00	0.3593	0.07919	41
13	GRUPPE*RUN	placebo	1	-1.00	1.00	0.2273	0.08283	45
14	GRUPPE*RUN	placebo	1	1.67	9.00	-0.3247	0.09606	45
15	GRUPPE*RUN	placebo	2	-1.00	1.00	0.1889	0.08603	45
16	GRUPPE*RUN	placebo	2	1.67	9.00	-0.00730	0.09620	45
17	GRUPPE*RUN	placebo	3	-1.00	1.00	0.2226	0.08251	45
18	GRUPPE*RUN	placebo	3	1.67	9.00	-0.2817	0.09446	45
19	GRUPPE*RUN	verum	1	-1.00	1.00	0.1453	0.07371	45
20	GRUPPE*RUN	verum	1	1.67	9.00	-0.2343	0.08855	45
21	GRUPPE*RUN	verum	2	-1.00	1.00	0.1341	0.07361	45
22	GRUPPE*RUN	verum	2	1.67	9.00	-0.1576	0.09014	45
23	GRUPPE*RUN	verum	3	-1.00	1.00	0.1221	0.06880	45
24	GRUPPE*RUN	verum	3	1.67	9.00	-0.05771	0.08003	45

The Mixed Procedure

Model Information

Data Set	WORK.A
Dependent Variable	GRS
Covariance Structures	Factor Analytic, Variance Components
Subject Effects	VPN, VPN
Estimation Method	ML
Residual Variance Method	Parameter
Fixed Effects SE Method	Model-Based
Degrees of Freedom Method	Satterthwaite

Class Level Information

Class	Levels	Values
GRUPPE	2	placebo verum
RUN	3	1 2 3

Dimensions

Covariance Parameters	46
Columns in X	27
Columns in Z Per Subject	9
Subjects	26
Max Obs Per Subject	27
Observations Used	693
Observations Not Used	9
Total Observations	702

Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Log Like	Criterion
0	1	423.56695361	
1	4	273.31668100	.
2	3	244.18030989	.
3	3	238.80743374	.
4	3	238.20378724	0.00027845
5	3	238.05426928	0.00001608
6	3	238.04503246	0.00000249
7	3	238.04358436	.
8	3	238.04264814	.
9	2	238.04231503	.
10	3	238.04195503	0.00000029
11	2	238.04184679	0.00000013
12	3	238.04175784	0.00000008
13	2	238.04170651	0.00000004
14	2	238.04167822	0.00000002
15	2	238.04166284	0.00000001

The Mixed Procedure

Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Log Like	Criterion
16	2	238.04165596	0.00000000

Convergence criteria met.

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Estimate
FA(1,1)	VPN	0.5045
FA(2,1)	VPN	0.2649
FA(2,2)	VPN	0.1625
FA(3,1)	VPN	0.03022
FA(3,2)	VPN	0.03258
FA(3,3)	VPN	0.008213
FA(4,1)	VPN	-0.01750
FA(4,2)	VPN	-0.04028
FA(4,3)	VPN	-0.03837
FA(4,4)	VPN	0.001358
FA(5,1)	VPN	-0.05647
FA(5,2)	VPN	0.009157
FA(5,3)	VPN	-0.01936
FA(5,4)	VPN	0.000087
FA(5,5)	VPN	4.72E-20
FA(6,1)	VPN	0.07641
FA(6,2)	VPN	0.03171
FA(6,3)	VPN	0.05531
FA(6,4)	VPN	-0.00187
FA(6,5)	VPN	-315E-23
FA(6,6)	VPN	9.05E-29
FA(7,1)	VPN	0.05955
FA(7,2)	VPN	-0.02606
FA(7,3)	VPN	0.07737
FA(7,4)	VPN	-0.00190
FA(7,5)	VPN	-525E-22
FA(7,6)	VPN	1.95E-27
FA(7,7)	VPN	1.86E-30
FA(8,1)	VPN	-0.01199
FA(8,2)	VPN	0.03480
FA(8,3)	VPN	-0.04356
FA(8,4)	VPN	0.001064
FA(8,5)	VPN	2.95E-20
FA(8,6)	VPN	-138E-29
FA(8,7)	VPN	-978E-33
FA(8,8)	VPN	0
FA(9,1)	VPN	-0.01028
FA(9,2)	VPN	-0.01621
FA(9,3)	VPN	0.002715
FA(9,4)	VPN	-0.00045

The Mixed Procedure

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Estimate
FA(9,5)	VPN	2.64E-20
FA(9,6)	VPN	2.49E-28
FA(9,7)	VPN	-114E-34
FA(9,8)	VPN	7.33E-38
FA(9,9)	VPN	0
Residual	VPN	0.07138

Fit Statistics

-2 Log Likelihood	238.0
AIC (smaller is better)	350.0
AICC (smaller is better)	360.1
BIC (smaller is better)	420.5

Null Model Likelihood Ratio Test

DF	Chi-Square	Pr > ChiSq
40	185.53	<.0001

Solution for Fixed Effects

Effect	GRUPPE	RUN	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept			-0.09657	0.06711	194	-1.44	0.1518
T_ST			0.1367	0.02050	550	6.67	<.0001
T_ST*T_ST			0.03394	0.008200	374	4.14	<.0001
T_ST*T_ST*T_ST			0.002418	0.001027	294	2.35	0.0192
FESTREIZ			-0.00295	0.01358	78.9	-0.22	0.8287
GRUPPE	placebo		-0.03120	0.08740	127	-0.36	0.7217
GRUPPE	verum		0
RUN		1	0.008320	0.07449	621	0.11	0.9111
RUN		2	0.02585	0.07453	621	0.35	0.7288
RUN		3	0
FESTREIZ*GRUPPE	placebo		0.03747	0.01913	66.5	1.96	0.0544
FESTREIZ*GRUPPE	verum		0
FESTREIZ*RUN		1	0.04269	0.01328	614	3.22	0.0014
FESTREIZ*RUN		2	0.01036	0.01334	616	0.78	0.4378
FESTREIZ*RUN		3	0
GRUPPE*RUN	placebo	1	0.04813	0.1088	613	0.44	0.6584
GRUPPE*RUN	placebo	2	0.07737	0.1126	624	0.69	0.4921
GRUPPE*RUN	placebo	3	0
GRUPPE*RUN	verum	1	0
GRUPPE*RUN	verum	2	0
GRUPPE*RUN	verum	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	1	-0.04097	0.01932	609	-2.12	0.0344

The Mixed Procedure

Solution for Fixed Effects

Effect	GRUPPE	RUN	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	2	-0.04319	0.01988	617	-2.17	0.0302
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	1	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	2	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	3	0

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
T_ST	1	550	44.50	<.0001
T_ST*T_ST	1	374	17.13	<.0001
T_ST*T_ST*T_ST	1	294	5.54	0.0192
FESTREIZ	1	41	5.35	0.0258
GRUPPE	1	32.5	0.03	0.8624
RUN	2	617	0.68	0.5050
FESTREIZ*GRUPPE	1	29.5	0.37	0.5487
FESTREIZ*RUN	2	613	6.11	0.0024
GRUPPE*RUN	2	619	0.24	0.7846
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	2	613	3.07	0.0470

Estimates

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
LEVEL P 1	-0.07132	0.07786	155	-0.92	0.3611
LEVEL P 2	-0.02455	0.08024	147	-0.31	0.7601
LEVEL P 3	-0.1278	0.07749	156	-1.65	0.1012
LEVEL V 1	-0.08825	0.07177	183	-1.23	0.2204
LEVEL V 2	-0.07072	0.07217	187	-0.98	0.3284
LEVEL V 3	-0.09657	0.06711	194	-1.44	0.1518
LEVEL P1-V1	0.01693	0.08607	127	0.20	0.8444
LEVEL P2-V2	0.04617	0.09124	131	0.51	0.6137
LEVEL P3-V3	-0.03120	0.08740	127	-0.36	0.7217
LEVEL P1-V1-P2+V2	-0.02924	0.1107	617	-0.26	0.7917
LEVEL P1-V1-P3+V3	0.04813	0.1088	613	0.44	0.6584
LEVEL P2-V2-P3+V3	0.07737	0.1126	624	0.69	0.4921
LEVEL 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	0.01889	0.1884	612	0.10	0.9202
LEVEL P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	0.1255	0.1917	620	0.65	0.5130
SLOPE P 1	0.03624	0.01429	71.7	2.54	0.0134
SLOPE P 2	0.001691	0.01479	79.5	0.11	0.9093
SLOPE P 3	0.03452	0.01429	71.8	2.42	0.0183
SLOPE V 1	0.03974	0.01332	73.9	2.98	0.0039
SLOPE V 2	0.007408	0.01336	74.4	0.55	0.5808
SLOPE V 3	-0.00295	0.01358	78.9	-0.22	0.8287

The Mixed Procedure

Estimates

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
SLOPE P1-V1	-0.00350	0.01897	64.5	-0.18	0.8541
SLOPE P2-V2	-0.00572	0.01952	70.2	-0.29	0.7705
SLOPE P3-V3	0.03747	0.01913	66.5	1.96	0.0544
SLOPE P1-V1-P2+V2	0.002214	0.01960	613	0.11	0.9101
SLOPE P1-V1-P3+V3	-0.04097	0.01932	609	-2.12	0.0344
SLOPE P2-V2-P3+V3	-0.04319	0.01988	617	-2.17	0.0302
SLOPE 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	-0.03876	0.03346	609	-1.16	0.2471
SLOPE P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	-0.08416	0.03395	614	-2.48	0.0135

Contrasts

Label	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
F	1	41	5.35	0.0258
G	1	32.5	0.03	0.8624
R	2	617	0.68	0.5050
G*F	1	29.5	0.37	0.5487
R*F	2	612	6.11	0.0024
G*R	2	618	0.24	0.7846
G*R*F	2	613	3.07	0.0470

Obs	Effect	GRUPPE	RUN	T_ST	FESTREIZ	Estimate	StdErr	T_SCHWELLE
1	GRUPPE*RUN	placebo	1	-5.00	1.00	-0.1725	0.05522	41
2	GRUPPE*RUN	placebo	1	-2.33	9.00	0.08992	0.09015	41
3	GRUPPE*RUN	placebo	2	-5.00	1.00	-0.1603	0.06062	41
4	GRUPPE*RUN	placebo	2	-2.33	9.00	-0.1742	0.09184	41
5	GRUPPE*RUN	placebo	3	-5.00	1.00	-0.2307	0.05506	41
6	GRUPPE*RUN	placebo	3	-2.33	9.00	0.01803	0.09050	41
7	GRUPPE*RUN	verum	1	-5.00	1.00	-0.1859	0.05398	41
8	GRUPPE*RUN	verum	1	-2.33	9.00	0.1045	0.08534	41
9	GRUPPE*RUN	verum	2	-5.00	1.00	-0.2007	0.05433	41
10	GRUPPE*RUN	verum	2	-2.33	9.00	-0.1689	0.08536	41
11	GRUPPE*RUN	verum	3	-5.00	1.00	-0.2369	0.05905	41
12	GRUPPE*RUN	verum	3	-2.33	9.00	-0.2880	0.09053	41
13	GRUPPE*RUN	placebo	1	-1.00	1.00	-0.1403	0.06272	45
14	GRUPPE*RUN	placebo	1	1.67	9.00	0.5891	0.1095	45
15	GRUPPE*RUN	placebo	2	-1.00	1.00	-0.1281	0.06518	45
16	GRUPPE*RUN	placebo	2	1.67	9.00	0.3249	0.1096	45
17	GRUPPE*RUN	placebo	3	-1.00	1.00	-0.1984	0.06250	45
18	GRUPPE*RUN	placebo	3	1.67	9.00	0.5172	0.1079	45
19	GRUPPE*RUN	verum	1	-1.00	1.00	-0.1537	0.05619	45
20	GRUPPE*RUN	verum	1	1.67	9.00	0.6037	0.1011	45
21	GRUPPE*RUN	verum	2	-1.00	1.00	-0.1685	0.05630	45
22	GRUPPE*RUN	verum	2	1.67	9.00	0.3302	0.1026	45
23	GRUPPE*RUN	verum	3	-1.00	1.00	-0.2047	0.05170	45
24	GRUPPE*RUN	verum	3	1.67	9.00	0.2111	0.09234	45

The Mixed Procedure

Model Information

Data Set	WORK.A
Dependent Variable	S_RATING
Covariance Structures	Factor Analytic, Variance Components
Subject Effects	VPN, VPN
Estimation Method	ML
Residual Variance Method	Parameter
Fixed Effects SE Method	Model-Based
Degrees of Freedom Method	Satterthwaite

Class Level Information

Class	Levels	Values
GRUPPE	2	placebo verum
RUN	3	1 2 3

Dimensions

Covariance Parameters	46
Columns in X	27
Columns in Z Per Subject	9
Subjects	26
Max Obs Per Subject	27
Observations Used	693
Observations Not Used	9
Total Observations	702

Iteration History

Iteration	Evaluations	-2 Log Like	Criterion
0	1	6004.37963607	
1	4	5496.48233197	.
2	2	5469.53748714	0.00063320
3	3	5463.55682933	.
4	3	5463.25223348	.
5	2	5459.49877538	0.00016275
6	1	5456.57622722	0.00169108
7	4	5454.52803722	.
8	2	5453.71681439	0.00000812
9	3	5453.70099937	0.00000060
10	1	5453.69974304	0.00000000

Convergence criteria met.

The Mixed Procedure

Covariance Parameter Estimates

Cov Parm	Subject	Estimate
FA(1,1)	VPN	45.3463
FA(2,1)	VPN	15.1687
FA(2,2)	VPN	11.0492
FA(3,1)	VPN	-0.6576
FA(3,2)	VPN	0.6138
FA(3,3)	VPN	4.2641
FA(4,1)	VPN	-2.2820
FA(4,2)	VPN	-3.1889
FA(4,3)	VPN	-0.3071
FA(4,4)	VPN	3.1761
FA(5,1)	VPN	1.5929
FA(5,2)	VPN	0.4493
FA(5,3)	VPN	-3.0336
FA(5,4)	VPN	-1.4295
FA(5,5)	VPN	4.2325
FA(6,1)	VPN	2.4391
FA(6,2)	VPN	1.3490
FA(6,3)	VPN	-1.7699
FA(6,4)	VPN	-2.6830
FA(6,5)	VPN	4.6257
FA(6,6)	VPN	0
FA(7,1)	VPN	2.5519
FA(7,2)	VPN	1.0255
FA(7,3)	VPN	-2.9956
FA(7,4)	VPN	0.5904
FA(7,5)	VPN	3.4188
FA(7,6)	VPN	0.3096
FA(7,7)	VPN	1.0372
FA(8,1)	VPN	0.5417
FA(8,2)	VPN	1.2493
FA(8,3)	VPN	0.8380
FA(8,4)	VPN	-0.2141
FA(8,5)	VPN	2.8527
FA(8,6)	VPN	-0.02747
FA(8,7)	VPN	-0.09205
FA(8,8)	VPN	0
FA(9,1)	VPN	-2.6344
FA(9,2)	VPN	0.4304
FA(9,3)	VPN	1.0901
FA(9,4)	VPN	-1.0177
FA(9,5)	VPN	-4.0933
FA(9,6)	VPN	-2.0411
FA(9,7)	VPN	-6.8386
FA(9,8)	VPN	2.15E-16
FA(9,9)	VPN	0
Residual	VPN	111.81

The Mixed Procedure

Fit Statistics

-2 Log Likelihood	5453.7
AIC (smaller is better)	5569.7
AICC (smaller is better)	5580.5
BIC (smaller is better)	5642.7

Null Model Likelihood Ratio Test

DF	Chi-Square	Pr > ChiSq
42	550.68	<.0001

Solution for Fixed Effects

Effect	GRUPPE	RUN	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept			23.9959	3.4530	71.3	6.95	<.0001
T_ST			9.3509	0.8419	560	11.11	<.0001
T_ST*T_ST			0.9918	0.3503	428	2.83	0.0048
T_ST*T_ST*T_ST			0.04318	0.04502	399	0.96	0.3381
FESTREIZ			5.4182	0.6790	49.1	7.98	<.0001
GRUPPE	placebo		8.5977	4.6547	50.6	1.85	0.0706
GRUPPE	verum		0
RUN		1	1.3950	2.9733	545	0.47	0.6391
RUN		2	-4.6425	2.9739	544	-1.56	0.1191
RUN		3	0
FESTREIZ*GRUPPE	placebo		-2.0480	0.9645	42.8	-2.12	0.0395
FESTREIZ*GRUPPE	verum		0
FESTREIZ*RUN		1	0.1534	0.5269	541	0.29	0.7711
FESTREIZ*RUN		2	0.04456	0.5297	543	0.08	0.9330
FESTREIZ*RUN		3	0
GRUPPE*RUN	placebo	1	-4.3025	4.3221	539	-1.00	0.3200
GRUPPE*RUN	placebo	2	3.0813	4.4917	549	0.69	0.4930
GRUPPE*RUN	placebo	3	0
GRUPPE*RUN	verum	1	0
GRUPPE*RUN	verum	2	0
GRUPPE*RUN	verum	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	1	0.2484	0.7655	537	0.32	0.7457
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	2	0.2848	0.7898	544	0.36	0.7185
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	placebo	3	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	1	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	2	0
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	verum	3	0

The Mixed Procedure

Type 3 Tests of Fixed Effects

Effect	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
T_ST	1	560	123.37	<.0001
T_ST*T_ST	1	428	8.02	0.0048
T_ST*T_ST*T_ST	1	399	0.92	0.3381
FESTREIZ	1	35.3	98.57	<.0001
GRUPPE	1	25.8	4.37	0.0466
RUN	2	543	1.07	0.3428
FESTREIZ*GRUPPE	1	26.8	4.78	0.0378
FESTREIZ*RUN	2	539	0.27	0.7631
GRUPPE*RUN	2	544	1.43	0.2390
FESTREIZ*GRUPPE*RUN	2	540	0.08	0.9242

Estimates

Label	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
LEVEL P 1	29.6860	4.0703	81.9	7.29	<.0001
LEVEL P 2	31.0324	4.1800	83	7.42	<.0001
LEVEL P 3	32.5936	4.0508	81.3	8.05	<.0001
LEVEL V 1	25.3909	3.6940	84.3	6.87	<.0001
LEVEL V 2	19.3534	3.7051	85.7	5.22	<.0001
LEVEL V 3	23.9959	3.4530	71.3	6.95	<.0001
LEVEL P1-V1	4.2952	4.5794	48.9	0.94	0.3529
LEVEL P2-V2	11.6790	4.7794	54.8	2.44	0.0178
LEVEL P3-V3	8.5977	4.6547	50.6	1.85	0.0706
LEVEL P1-V1-P2+V2	-7.3838	4.4010	544	-1.68	0.0940
LEVEL P1-V1-P3+V3	-4.3025	4.3221	539	-1.00	0.3200
LEVEL P2-V2-P3+V3	3.0813	4.4917	549	0.69	0.4930
LEVEL 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	-11.6863	7.4782	539	-1.56	0.1187
LEVEL P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	-1.2212	7.6381	544	-0.16	0.8730
SLOPE P 1	3.7719	0.7235	46.8	5.21	<.0001
SLOPE P 2	3.6995	0.7409	50.8	4.99	<.0001
SLOPE P 3	3.3702	0.7231	46.8	4.66	<.0001
SLOPE V 1	5.5716	0.6714	47.4	8.30	<.0001
SLOPE V 2	5.4627	0.6728	47.7	8.12	<.0001
SLOPE V 3	5.4182	0.6790	49.1	7.98	<.0001
SLOPE P1-V1	-1.7996	0.9577	41.8	-1.88	0.0672
SLOPE P2-V2	-1.7632	0.9769	44.7	-1.80	0.0778
SLOPE P3-V3	-2.0480	0.9645	42.8	-2.12	0.0395
SLOPE P1-V1-P2+V2	-0.03640	0.7774	540	-0.05	0.9627
SLOPE P1-V1-P3+V3	0.2484	0.7655	537	0.32	0.7457
SLOPE P2-V2-P3+V3	0.2848	0.7898	544	0.36	0.7185
SLOPE 2P1-2V1-P2+V2-P3+V3	0.2120	1.3254	536	0.16	0.8730
SLOPE P1-V1+P2-V2-2P3+2V3	0.5332	1.3473	541	0.40	0.6924

The Mixed Procedure

Contrasts

Label	Num DF	Den DF	F Value	Pr > F
F	1	35.3	98.57	<.0001
G	1	25.8	4.37	0.0466
R	2	543	1.07	0.3428
G*F	1	26.8	4.78	0.0378
R*F	2	539	0.27	0.7631
G*R	2	544	1.43	0.2390
G*R*F	2	540	0.08	0.9242

The SAS System

11:11 Tuesday, March 11, 2003 19

Obs	Effect	GRUPPE	RUN	T_ST	FESTREIZ	Estimate	StdErr	T_SCHWELLE
1	GRUPPE*RUN	placebo	1	-5.00	1.00	6.1018	3.2712	41
2	GRUPPE*RUN	placebo	1	-2.33	9.00	46.6844	6.2204	41
3	GRUPPE*RUN	placebo	2	-5.00	1.00	7.3758	3.4357	41
4	GRUPPE*RUN	placebo	2	-2.33	9.00	47.3790	6.2602	41
5	GRUPPE*RUN	placebo	3	-5.00	1.00	8.6076	3.2688	41
6	GRUPPE*RUN	placebo	3	-2.33	9.00	45.9758	6.2295	41
7	GRUPPE*RUN	verum	1	-5.00	1.00	3.6063	3.1758	41
8	GRUPPE*RUN	verum	1	-2.33	9.00	58.5858	5.8134	41
9	GRUPPE*RUN	verum	2	-5.00	1.00	-2.5400	3.1916	41
10	GRUPPE*RUN	verum	2	-2.33	9.00	51.5690	5.8142	41
11	GRUPPE*RUN	verum	3	-5.00	1.00	2.0579	3.4079	41
12	GRUPPE*RUN	verum	3	-2.33	9.00	55.8104	5.9623	41
13	GRUPPE*RUN	placebo	1	-1.00	1.00	25.0558	3.6411	45
14	GRUPPE*RUN	placebo	1	1.67	9.00	82.2167	6.6912	45
15	GRUPPE*RUN	placebo	2	-1.00	1.00	26.3297	3.7512	45
16	GRUPPE*RUN	placebo	2	1.67	9.00	82.9113	6.7006	45
17	GRUPPE*RUN	placebo	3	-1.00	1.00	27.5615	3.6283	45
18	GRUPPE*RUN	placebo	3	1.67	9.00	81.5082	6.6497	45
19	GRUPPE*RUN	verum	1	-1.00	1.00	22.5602	3.2528	45
20	GRUPPE*RUN	verum	1	1.67	9.00	94.1181	6.1519	45
21	GRUPPE*RUN	verum	2	-1.00	1.00	16.4140	3.2526	45
22	GRUPPE*RUN	verum	2	1.67	9.00	87.1013	6.1904	45
23	GRUPPE*RUN	verum	3	-1.00	1.00	21.0119	3.0571	45
24	GRUPPE*RUN	verum	3	1.67	9.00	91.3427	5.9323	45

9.3.4.2 Regressionsberechnungen

9.3.4.2.1 Regression ΔE auf die Reizstärke (Verum)

Regression dE auf Reizstärke je Durchgang
Wednesday, August 4, 2004

15:23

Obs	RUN	reizrel	N	grs	l95	u95	pred
1	1	-1.00	27	-0.19852	-1.35917	1.60963	0.12523
2	1	-0.67	27	-0.05444	-1.22773	1.24533	0.00880
3	1	-0.33	27	-0.12037	-1.12771	0.90540	-0.11115
4	1	0.00	27	-0.09222	-1.09113	0.63597	-0.22758
5	1	0.33	27	0.02296	-1.14933	0.46131	-0.34401
6	1	0.67	27	0.25963	-1.32864	0.40071	-0.46396
7	1	1.00	27	0.23630	-1.59885	0.43807	-0.58039
8	1	1.33	27	-3.51370	-1.92862	0.53499	-0.69682
9	1	1.67	27	0.35370	-2.30379	0.67024	-0.81677
10	2	-1.00	27	-3.82370	-8.21793	0.52430	-3.84682
11	2	-0.67	27	-3.81407	-7.45739	-0.17496	-3.81617
12	2	-0.33	27	-3.79111	-6.77805	-0.79115	-3.78460
13	2	0.00	27	-3.76889	-6.29685	-1.21107	-3.75396
14	2	0.33	27	-3.76370	-6.09474	-1.35188	-3.72331
15	2	0.67	27	-3.68667	-6.23796	-1.14552	-3.69174
16	2	1.00	27	-3.61963	-6.66016	-0.66204	-3.66110
17	2	1.33	27	-3.65222	-7.25776	-0.00315	-3.63045
18	2	1.67	27	-3.58704	-7.97771	0.77994	-3.59888
19	3	-1.00	27	-0.13815	-0.29296	-0.10757	-0.20027
20	3	-0.67	27	-0.13963	-0.23340	-0.07897	-0.15618
21	3	-0.33	27	-0.04593	-0.17424	-0.04728	-0.11076
22	3	0.00	27	-0.20815	-0.12060	-0.01275	-0.06667
23	3	0.33	27	-0.06444	-0.07287	0.02770	-0.02259
24	3	0.67	27	-0.05111	-0.03116	0.07683	0.02284
25	3	1.00	27	0.14778	0.00333	0.13052	0.06692
26	3	1.33	27	0.04593	0.03409	0.18793	0.11101
27	3	1.67	27	0.25444	0.06358	0.24929	0.15643

9.3.4.2.2 Regression ΔT auf die Reizstärke (Verum)

Regression dT auf Reizstärke je Durchgang
Wednesday, August 4, 2004

15:23

Obs	RUN	reizrel	N	dt	195	u95	pred
1	1	-1.00	27	0.31519	-0.81886	2.14649	0.66382
2	1	-0.67	27	0.23963	-0.80072	1.66947	0.43438
3	1	-0.33	27	0.25963	-0.81739	1.21336	0.19799
4	1	0.00	27	0.36222	-0.89400	0.83109	-0.03145
5	1	0.33	27	0.06926	-1.06528	0.54349	-0.26089
6	1	0.67	27	0.08037	-1.36096	0.36639	-0.49728
7	1	1.00	27	-0.01593	-1.74400	0.29055	-0.72672
8	1	1.33	27	-3.57519	-2.18654	0.27422	-0.95616
9	1	1.67	27	-0.10407	-2.67785	0.29274	-1.19255
10	2	-1.00	27	-3.54778	-7.89617	0.86854	-3.51381
11	2	-0.67	27	-3.57185	-7.18162	0.11954	-3.53104
12	2	-0.33	27	-3.46815	-6.54993	-0.54764	-3.54879
13	2	0.00	27	-3.52667	-6.11544	-1.01659	-3.56601
14	2	0.33	27	-3.56704	-5.96077	-1.20571	-3.58324
15	2	0.67	27	-3.66926	-6.15376	-1.04822	-3.60099
16	2	1.00	27	-3.67667	-6.62499	-0.61145	-3.61822
17	2	1.33	27	-3.50333	-7.27208	0.00119	-3.63544
18	2	1.67	27	-3.72000	-8.04328	0.73689	-3.65319
19	3	-1.00	27	0.18148	0.01088	0.36631	0.18860
20	3	-0.67	27	0.05000	0.01302	0.30911	0.16107
21	3	-0.33	27	0.14778	0.01100	0.25441	0.13270
22	3	0.00	27	0.18259	0.00179	0.20856	0.10517
23	3	0.33	27	0.14222	-0.01877	0.17406	0.07764
24	3	0.67	27	0.07148	-0.05424	0.15280	0.04928
25	3	1.00	27	0.01000	-0.10018	0.14368	0.02175
26	3	1.33	27	0.04889	-0.15325	0.14170	-0.00578
27	3	1.67	27	-0.13815	-0.21217	0.14389	-0.03414

9.3.4.2.3 Regression VAS auf die Reizstärke (Verum)

Regression VAS auf Reizstärke je Durchgang
Wednesday, August 4, 2004

15:23

Obs	RUN	reizrel	N	sr	l95	u95	pred
1	1	-1.00	27	13.5185	5.5283	15.9547	10.7415
2	1	-0.67	27	17.9630	13.5445	22.2299	17.8872
3	1	-0.33	27	23.1481	21.6794	28.8197	25.2495
4	1	0.00	27	32.0370	29.3625	35.4280	32.3952
5	1	0.33	27	32.4074	36.7127	42.3693	39.5410
6	1	0.67	27	53.8889	43.8665	49.9400	46.9033
7	1	1.00	27	57.0370	50.4722	57.6258	54.0490
8	1	1.33	27	54.6667	56.8686	65.5209	61.1947
9	1	1.67	27	71.8519	63.3346	73.7795	68.5570
10	2	-1.00	27	8.3704	-4.0112	11.1033	3.5461
11	2	-0.67	27	11.5185	4.2605	16.8511	10.5558
12	2	-0.33	27	14.4815	12.6026	22.9534	17.7780
13	2	0.00	27	20.4074	20.3913	29.1842	24.7877
14	2	0.33	27	28.1852	27.6975	35.8975	31.7975
15	2	0.67	27	40.7778	34.6175	43.4219	39.0197
16	2	1.00	27	49.6667	40.8443	51.2145	46.0294
17	2	1.33	27	51.3333	46.7679	59.3105	53.0392
18	2	1.67	27	62.0741	52.6908	67.8320	60.2614
19	3	-1.00	27	17.7778	10.3133	19.7935	15.0534
20	3	-0.67	27	22.7778	18.2874	26.1846	22.2360
21	3	-0.33	27	26.6667	26.3901	32.8824	29.6363
22	3	0.00	27	33.8889	34.0613	39.5765	36.8189
23	3	0.33	27	44.6296	41.4299	46.5732	44.0015
24	3	0.67	27	51.1111	48.6406	54.1630	51.4018
25	3	1.00	27	61.8519	55.3322	61.8367	58.5844
26	3	1.33	27	64.4444	61.8335	69.7006	65.7670
27	3	1.67	27	73.5185	68.4188	77.9158	73.1673

9.3.4.3 Psychophysikalische Schwellen

Auswertung: Berechnung der Mittelwerte, getrennt nach Gruppe (Placebo und Verum) sowie nach Konzentration (zusätzlich Boxplot berechnet und als jpeg-Bilder abgespeichert)

PLACEBO

The SAS System 16:54 Friday, July 30, 2004 3

----- Konz genaue Konzentration=0 -----

The MEANS Procedure

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	12	41.9833333	1.9284725	39.1100000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	12	42.0691667	1.9733795	39.0300000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	12	43.3000000	1.4634952	41.3000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	44.4100000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	44.9400000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	46.1000000

----- Konz genaue Konzentration=30 -----

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	11	41.8227273	2.2666190	38.3600000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	11	42.0000000	2.1291595	38.5900000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	11	43.3181818	2.2067253	39.9000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	44.4700000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	44.1800000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	46.1000000

----- Konz genaue Konzentration=50 -----

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	12	41.9891667	1.9007198	39.4600000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	12	42.2233333	2.0686725	39.2500000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	12	43.3083333	1.3747452	40.8000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	45.5200000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	45.8700000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	45.7000000

Verum-Gruppe

The SAS System

16:54 Friday, July 30, 2004 4

----- Konz genaue Konzentration=0 -----

The MEANS Procedure

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	15	42.6646667	1.4593681	40.3600000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	15	42.7446667	1.3966433	40.3700000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	15	43.1866667	1.9423354	40.9000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	45.3600000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	44.9400000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	46.5000000

----- Konz genaue Konzentration=30 -----

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	15	42.8360000	1.2691437	40.5900000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	15	42.5766667	1.7467425	38.0800000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	15	43.1266667	1.3724153	41.2000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	44.7700000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	44.7300000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	45.2000000

----- Konz genaue Konzentration=50 -----

Variable	Label		N	Mean	Std Dev	Minimum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	15	43.8006667	1.6770956	41.2500000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	15	43.8540000	1.5785473	41.1100000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	15	43.1800000	1.5147843	41.3000000

Variable	Label		Maximum
PTadj	Ptadj	selbsteinggestellte Schwelle	46.7000000
PTton	Ptton	tonische Schmerzschwelle	46.1000000
PTlim	Ptlim	phasische Schmerzschwelle	46.0000000

9.3.4.4 Reaktionszeitmittelwerte

The SAS System 11:56 Monday, December 9, 2002 1

The MEANS Procedure

Analysis Variable : RTMS RTMS

RUN	VPN	N		Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
		Obs	N				
1	1	10	10	205.4500000	26.4284884	172.6000000	260.8000000
	2	10	10	194.7100000	30.2273037	151.8000000	237.6000000
	3	10	10	196.7400000	23.4920885	157.8000000	244.2000000
	4	10	10	265.1300000	46.2245498	206.0000000	342.0000000
	5	10	10	177.8800000	14.5043901	150.7000000	202.0000000
	6	10	10	210.2000000	30.2389374	172.9000000	255.0000000
	7	10	10	178.2200000	32.5784796	157.4000000	268.0000000
	8	10	10	202.1400000	18.4318685	168.0000000	225.7000000
	9	10	10	161.7800000	21.2784607	144.0000000	209.0000000
	10	10	10	183.3000000	20.2078093	162.5000000	224.1000000
	11	10	10	286.6700000	77.8537668	226.2000000	473.0000000
	12	10	10	206.7400000	26.3944102	180.1000000	256.8000000
	13	10	10	219.8500000	69.5117616	160.6000000	404.1000000
	14	10	10	191.6900000	43.8186021	163.6000000	309.7000000
	15	10	10	250.1500000	46.8780036	205.2000000	344.2000000
	16	10	10	323.9600000	57.3087583	262.1000000	445.4000000
	17	10	10	257.7400000	34.1612256	213.1000000	329.9000000
	18	10	10	221.9300000	90.9419357	170.7000000	477.4000000
	19	10	10	251.5500000	40.9715416	210.5000000	336.9000000
	20	10	10	218.3600000	59.3934003	158.8000000	356.1000000
	21	10	10	232.5000000	49.5062510	161.3000000	317.1000000
	22	10	10	-99.0000000	0	-99.0000000	-99.0000000
	24	10	10	201.8400000	112.3648442	140.5000000	519.9000000
	25	10	10	203.0400000	22.4163730	179.8000000	247.1000000

The MEANS Procedure

Analysis Variable : RTMS RTMS

RUN	VPN	N		Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
		Obs	N				
1	26	10	10	246.6700000	49.4494366	211.8000000	379.2000000
	27	10	10	230.1500000	76.7882406	176.1000000	432.0000000
	28	10	10	254.2000000	77.6963034	188.5000000	428.4000000
2	1	10	10	174.7700000	22.4681528	143.0000000	205.2000000
	2	10	10	191.5400000	29.7278097	158.2000000	242.3000000
	3	10	10	194.6800000	22.9809003	169.0000000	237.0000000
	4	10	10	243.3300000	46.0709127	180.5000000	321.9000000
	5	10	10	203.2500000	45.1046992	148.9000000	307.1000000
	6	10	10	219.3800000	42.4171821	181.1000000	289.6000000
	7	10	10	234.2000000	49.8235107	176.4000000	342.0000000
	8	10	10	220.3000000	55.7071908	162.8000000	352.4000000
	9	10	10	184.0200000	47.5392890	142.4000000	289.5000000
	10	10	10	207.3200000	35.3374149	172.3000000	289.5000000
	11	10	10	228.2300000	33.2071629	181.2000000	283.5000000
	12	10	10	218.4600000	55.7170271	168.1000000	357.5000000
	13	10	10	267.4100000	61.5798750	193.9000000	398.3000000
	14	10	10	226.8800000	72.6439536	174.7000000	420.0000000
	15	10	10	282.2900000	113.8872878	194.3000000	576.9000000
	16	10	10	353.9500000	47.5186338	266.0000000	408.7000000
	17	10	10	219.8000000	35.0058090	186.5000000	309.3000000
	18	10	10	193.1500000	15.5463643	174.1000000	219.8000000
	19	10	10	268.8500000	51.6160236	222.1000000	385.6000000
	20	10	10	207.7300000	47.8162467	169.7000000	324.9000000
	21	10	10	213.2700000	44.0099496	158.2000000	283.9000000

The MEANS Procedure

Analysis Variable : RTMS RTMS

RUN	VPN	N		Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
		Obs	N				
2	22	10	10	-99.0000000	0	-99.0000000	-99.0000000
	24	10	10	173.1400000	69.4366730	58.3000000	344.1000000
	25	10	10	200.3800000	23.9466444	166.9000000	238.4000000
	26	10	10	322.9300000	222.5992116	13.2000000	690.9000000
	27	10	10	315.7100000	154.3116216	217.0000000	739.0000000
	28	10	10	244.3000000	49.7904275	189.3000000	333.7000000
3	1	10	10	176.4300000	63.2125172	136.5000000	353.6000000
	2	10	10	213.0400000	32.9296624	184.2000000	279.7000000
	3	10	10	215.5100000	21.1224183	195.4000000	263.8000000
	4	10	10	237.1000000	29.9468418	210.8000000	313.2000000
	5	10	10	197.0800000	9.0110796	176.3000000	208.3000000
	6	10	10	192.2600000	13.5663964	175.7000000	215.4000000
	7	10	10	220.2300000	35.4239420	165.6000000	292.1000000
	8	10	10	206.8300000	25.9266508	168.1000000	250.7000000
	9	10	10	204.8100000	46.8932938	160.7000000	292.5000000
	10	10	10	278.9200000	155.3642301	179.7000000	705.8000000
	11	10	10	274.2400000	53.5381733	203.0000000	356.2000000
	12	10	10	236.3700000	72.5107969	175.0000000	421.2000000
	13	10	10	258.6200000	71.3227687	177.3000000	386.8000000
	14	10	10	186.4800000	15.7393915	168.4000000	220.5000000
	15	10	10	308.5600000	63.6307787	188.9000000	425.7000000
	16	10	10	437.9500000	303.0290388	279.4000000	1287.00
	17	10	10	216.6300000	17.9853057	197.7000000	255.0000000
	18	10	10	200.3400000	35.4628193	173.0000000	293.6000000

The MEANS Procedure

Analysis Variable : RTMS RTMS

RUN	VPN	N		Mean	Std Dev	Minimum	Maximum
		Obs	N				
3	19	10	10	219.0000000	22.9961833	180.0000000	245.2000000
	20	10	10	186.5900000	35.7030173	137.9000000	258.3000000
	21	10	10	197.4100000	25.3432634	161.9000000	227.2000000
	22	10	10	-99.0000000	0	-99.0000000	-99.0000000
	24	10	10	244.1500000	169.1715648	151.5000000	685.1000000
	25	10	10	206.8400000	16.8394510	185.1000000	244.0000000
	26	10	10	323.8600000	109.8399563	212.1000000	520.7000000
	27	10	10	341.5700000	148.6154848	177.8000000	677.6000000
	28	10	10	-99.0000000	0	-99.0000000	-99.0000000

9.3.4.4.1 Reaktionszeiten Gruppenvergleich Run 1

The SAS System

10:56 Monday, July 28, 2003 2

The NPAR1WAY Procedure

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable MRTMS
Classified by Variable GRUPPE

GRUPPE	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Placebo	12	165.0	168.0	20.493902	13.750
Verum	15	213.0	210.0	20.493902	14.200

Wilcoxon Two-Sample Test

Statistic 165.0000

Normal Approximation

Z -0.1220

One-Sided Pr < Z 0.4515

Two-Sided Pr > |Z| 0.9029

t Approximation

One-Sided Pr < Z 0.4519

Two-Sided Pr > |Z| 0.9038

Z includes a continuity correction of 0.5.

Kruskal-Wallis Test

Chi-Square 0.0214

DF 1

Pr > Chi-Square 0.8836

9.3.4.4.2 Reaktionszeiten Gruppenvergleich Run 3

The SAS System

10:56 Monday, July 28, 2003 1

The NPAR1WAY Procedure

Wilcoxon Scores (Rank Sums) for Variable MRTMS
Classified by Variable GRUPPE

GRUPPE	N	Sum of Scores	Expected Under H0	Std Dev Under H0	Mean Score
Placebo	12	145.0	168.0	20.490773	12.083333
Verum	15	233.0	210.0	20.490773	15.533333

Average scores were used for ties.

Wilcoxon Two-Sample Test

Statistic 145.0000

Normal Approximation

Z -1.0981

One-Sided Pr < Z 0.1361

Two-Sided Pr > |Z| 0.2722

t Approximation

One-Sided Pr < Z 0.1411

Two-Sided Pr > |Z| 0.2822

Z includes a continuity correction of 0.5.

Kruskal-Wallis Test

Chi-Square 1.2599

DF 1

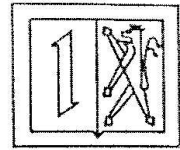
Pr > Chi-Square 0.2617

9.3.5 Votum der lokalen Ethikkommission



RUPRECHT - KARLS - UNIVERSITÄT HEIDELBERG
MEDIZINISCHE ETHIK-KOMMISSION II
FAKULTÄT FÜR KLINISCHE MEDIZIN MANNHEIM

A I.08



Die Ethik-Kommission der Fakultät für Klinische Medizin Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat im Umlaufverfahren, an dem die Professoren

Dr. med. Jens P. Striebel, apl. Professor für Anaesthesiologie als Vorsitzender

Dr. med. Heinz Harald Hennemann, em. Ordinarius für Innere Medizin
Dr. med. Dr. h.c. Björn Lemmer, Ordinarius für Pharmakologie und Toxikologie
Dr. jur. Reinhard Mußnug, Ordinarius an der Juristischen Fakultät Heidelberg
Dr. med. Dr. rer. nat. Martin Schmidt, Ordinarius für Kinder- und Jugendpsychiatrie
Dr. med. Peter Schmiedek, Ordinarius für Neurochirurgie

als Beisitzer teilgenommen haben, zu dem Antrag

„Der Einfluß von Ketamin-S+ auf die Verarbeitung tonischer Hitzeschmerzreize bei Gesunden und chronisch Schmerzkranken“

von Prof. Dr. Dr. H.J. Bender, Institut für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, Universitätsklinikum Mannheim gGmbH, Eingang 21.07.99, Ergänzung 17.08.99

Stellung genommen und folgenden Beschluß gefaßt:

Votum

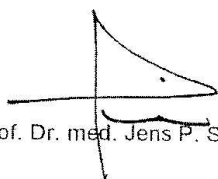
**Gegen das Vorhaben sind aus ethischer und berufsrechtlicher Sicht
keine Bedenken zu erheben.**

Dieser Beschluß wurde unter folgenden Auflagen getroffen:

1. In die Patienteninformation und Einverständniserklärung ist die Probandenversicherung incl. Versicherungsträger, Policennummer und vollständige Anschrift aufzunehmen. Die überarbeitete Patienteninformation und Einverständniserklärung ist der Kommission vor Beginn der Studie vorzulegen.
2. In die Einverständniserklärung ist aufzunehmen, daß der Studienteilnehmer eine Kopie der Patienteninformation und Einverständniserklärung erhalten hat.
3. Der Kommission sind alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, wenn sie bei der Durchführung der Studie auftreten sollten und wenn sie die Sicherheit der Studienteilnehmer oder die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, mitzuteilen.
4. Die Kommission ist über Änderungen des Prüfplanes zu informieren.
5. Der Kommission ist die Beendigung des Vorhabens anzuzeigen.
6. Der Antragsteller hat sicherzustellen, daß die Akten und Unterlagen nach dem Abschluß des Vorhabens in seinem derzeitigen Arbeitsbereich verwahrt und ordnungsgemäß verwaltet werden.

Dieser Beschluß wurde einstimmig gefaßt (Enthaltung Prof. Striebel).

Mannheim, den 10.09.1999


Prof. Dr. med. Jens P. Striebel